

L A

N° 54

MALADIE DU SOMMEIL

ET

SON TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

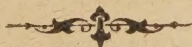
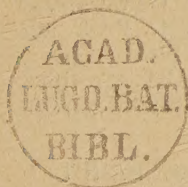
Le 10 Avril 1908

PAR

Paul CAMBON

Né à Saint-Affrique [Aveyron], le 10 octobre 1882

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1908

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (*) DOYEN
SARDA ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (*).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (*).
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (*)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (*).
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE (*).
Clinique ophtalmologique.	TRUC (*).
Chimie médicale.	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER.
Clinique obstétricale.	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH

Doyen honoraire : M. VIALLETON

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (*), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards.	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.	PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, agr. libre.
Médecine opératoire.	SOUBEIRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEIRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed.	CABANNES
POUJOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire*.

Examineurs de la Thèse

MM. GRANEL, <i>président</i> .	MM. LAGRIFFOUL, <i>agrégé</i> .
CARRIEU, <i>professeur</i> .	CABANNES, <i>agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur : qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection.

A MES FRÈRES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

P.-L. CAMBON.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL

A MON EXCELLENT MAÎTRE ET AMI
LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ CABANNES

P.-L. CAMBON.

AVANT-PROPOS

Avant de franchir le seuil de cette Faculté, nous tenons à témoigner notre gratitude à tous les maîtres dont nous avons suivi les leçons. Plus particulièrement, nous la devons à nos juges : à M. le professeur Granel qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse ; à M. le professeur Carrieu dont nous avons pendant longtemps suivi avec tant d'intérêt la visite journalière à l'Hôpital Suburbain ; à M. le professeur agrégé Lagriffoul qui a accepté de faire partie de notre jury. Nous devons également remercier M. le professeur agrégé Cabannes de nous avoir indiqué notre sujet et de nous avoir aidé de ses conseils. Son amitié nous honore grandement.

Nous manquerions à tous nos devoirs, si nous n'unissions pas à ces noms ceux de M. le professeur Koch de Berlin et de M. le docteur Louis Martin de l'Institut Pasteur qui, avec une amabilité à laquelle nous n'avions aucun droit, ont bien voulu nous communiquer, l'un, des rapports qu'il a rédigés au cours de sa mission dans l'Afrique allemande, l'autre, les résultats du traitement qu'il a institué chez les malades du sommeil qu'il a eu l'occasion d'observer. C'est une tâche bien agréable à remplir, en même temps qu'un honneur bien grand pour nous que de leur adresser publiquement ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Pendant les quelques années que nous avons passées à la Faculté de Montpellier, nous nous sommes créé des amitiés que le temps ni l'éloignement ne sauraient effacer. Il est inutile de nommer ceux qui en sont l'objet ni de faire de long discours pour leur témoigner nos sentiments. Ils nous connaissent assez pour savoir que nous ne les oublierons pas.

INTRODUCTION

En prenant comme objet de notre thèse : la maladie du sommeil et son traitement, nous n'avons pas eu l'ambition d'apporter des idées nouvelles dans cette étude.

Notre but a été plus modeste. Il a été tout simplement de réunir, en une monographie qui nous a paru devoir être intéressante, les connaissances acquises à ce sujet.

Nous avons volontairement laissé dans l'ombre ce qui a trait aux Trypanosomiasés animales, ou du moins nous n'en avons retenu que ce qui nous a paru être utile pour notre exposé. Nous nous sommes occupé exclusivement de la maladie du sommeil, laissant à d'autres plus compétents, le soin de mettre au point les questions de pathologie vétérinaire.

Nous nous sommes inspiré plus particulièrement des derniers travaux de M. le professeur Koch ainsi que des nombreux mémoires parus dans les revues françaises ou étrangères.

Nous avons divisé notre étude en 7 chapitres :

Dans le premier nous donnons un aperçu rapide de l'historique de la question.

Dans le deuxième après avoir déterminé la distribution géographique de la maladie, nous en exposons l'Étiologie.

Le troisième chapitre est consacré uniquement à l'étude du *Trypanosoma gambiense*, le quatrième à la Sympto-

matologie, le cinquième à l'Anatomie pathologique, le sixième au Diagnostic. Enfin, le septième est tout entier réservé à la Thérapeutique. Nous le divisons en deux parties : l'une ayant trait à la prophylaxie, l'autre au traitement curatif.

Nous ne nous dissimulons point que notre œuvre est bien imparfaite ; nous croyons cependant trouver une excuse dans l'ampleur du sujet et la multiplicité des travaux qui s'y rattachent.

LA
MALADIE DU SOMMEIL
ET
SON TRAITEMENT

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La maladie du sommeil paraît complètement inconnue avant le XIX^e siècle, ou du moins elle n'est pas mentionnée dans la littérature avant cette époque. Ce n'est qu'en 1803, que le voyageur anglais Winterbottom en parle pour la première fois. Au cours de voyages qu'il effectua en Sénégambie et sur le littoral du golfe de Guinée, il eut l'occasion d'en observer plusieurs cas chez des indigènes ; mais ce n'est qu'en 1840 qu'un missionnaire anglais, du nom de Clarke, décrit cette affection qu'il a étudiée chez les nègres de Sierra-Leone. Il en recherche l'étiologie et attribue l'affection, chez les jeunes filles, à la dysménorrhée, et, chez les sujets des deux sexes, à l'abus du chanvre indien. Il lui donna le nom de « Sleeping-dropsys ». Un peu plus tard, Bacon et Daniell la signalent dans leurs écrits.

En 1860, Dangaix en mentionne plusieurs cas, qu'il a vus

en Afrique, dans le pays qui s'étend depuis le Gabon jusqu'à Benguela. Puis, Nicolas et Chassaniol, Gaigneron et Griffon du Bellay, la décrivent. En 1868, Santelli en rapporte un cas classique et intéressant.

Il faut arriver en 1869 pour trouver un ouvrage quelque peu considérable sur la question. Il est dû à Guérin, médecin de la marine à la Martinique, qui en fit l'objet d'une thèse bien documentée. Pendant douze ans, il a observé 148 cas de maladie du sommeil chez des noirs venus d'Afrique.

A l'hospice de Saint-Louis, Corre observe plusieurs cas et publie, en 1876, un travail s'y rapportant.

Jusqu'à ce moment, et même beaucoup plus tard, on ne connaît rien de l'étiologie de la maladie.

Hans Ziemann l'attribue à l'abus, dans l'alimentation, de la farine de manioc mangée crue. Ce produit sert, en effet, de base à la nourriture de nombreuses peuplades chez qui l'affection existe à l'état endémique. Elle ne serait autre chose qu'un empoisonnement provoqué par l'acide cyanhydrique que contient le manioc.

Pour Calmette, ce serait aussi une intoxication d'origine alimentaire. Mais il n'en précise pas davantage la nature. Cette intoxication serait analogue à celle que l'on observe dans la pellagre qui est produite par l'abus de la farine de maïs. L'abus de l'alcool et des plaisirs vénériens a aussi été invoqué.

Ce n'est qu'en 1897 que Cagigal et Lepierre ont soupçonné la nature infectieuse de la maladie. Ils ne l'ont pas attribuée à son agent propre, découvert plus tard, mais à un bacille qu'ils ont cru spécifique.

Forbes, un an après, croit devoir accuser l'embryon de rhabdonema strongillarius ; Ferguson, l'ankylostome duodénal.

Le docteur Marchoux, se basant sur deux observations de

nègres atteints de la maladie, qui avaient présenté des symptômes du côté de l'appareil respiratoire, et chez lesquels l'examen microscopique avait révélé l'existence du diplocoque de Talamon-Frenkel, lui attribue la maladie.

Manson observe dans le sang de léthargiques des *Filaria perstans*, et conclut en leur donnant un rôle prépondérant dans l'étiologie.

Mais en 1901, Dutton trouvé dans le sang de sujets atteints d'une maladie fébrile, un peu analogue au paludisme, un microorganisme du genre *Trypanosoma* et qui s'appelle *Trypanosoma gambiense*. Il nomme cette maladie « fièvre à trypanosomes ». Le rapport qu'il y a entre elle et la maladie du sommeil reste encore inconnu.

La même année, Broden fait, à l'Académie Royale de médecine de Belgique, une communication dans laquelle il fait savoir qu'il a trouvé, dans le sang périphérique des malades, un microbe qu'il croit particulier.

En 1902, les gouvernements européens ont envoyé dans leurs colonies d'Afrique des missions chargées d'étudier la maladie.

Le Portugal envoya dans l'île du Prince et la province d'Angola, quatre savants : MM. Bettencourt, Correia Mendès, Correia Pinto et Gomez de Rezende. L'Angleterre envoya MM. Bruce et Nabarro dans l'Afrique Orientale Anglaise ; l'Italie, MM. Castellani et Sambon, dans l'Uganda ; la Belgique, MM. van Campenhout, Kuborn et Broden, dans l'Etat libre du Congo. Enfin, le gouvernement français a envoyé la mission du Bourg-de-Bozas, avec le docteur Brumpt.

Au cours de leurs recherches, ces missions ont fait des travaux importants. C'est ainsi que les membres de la mission portugaise isolèrent dans le liquide céphalo-rachidien des léthargiques, un microbe auquel fut donné le nom

d' « *hyphococcus* », qui fut retrouvé, à l'autopsie, dans le sang, les ganglions, la rate et le tissu nerveux.

En même temps, Castellani, dans l'Uganda, réussit à trouver et à isoler un streptocoque polymorphe, qui paraît très voisin du précédent, mais qu'il considère plutôt comme un agent d'infection secondaire.

L'année suivante, en mai et juin 1903, dans une série d'articles parus dans plusieurs périodiques français et anglais, ce même auteur fit connaître qu'il avait découvert dans le liquide céphalo-rachidien et le sang des malades un trypanosome, qu'il appela, étant donnée son origine, « *Trypanosoma ugandense* ». Sur 34 malades, il fut observé 20 fois, soit dans 70 p. 100 des cas. MM. Bruce et Nabarro confirmèrent ces faits, mais furent plus heureux dans la recherche des trypanosomes dans l'organisme. Sur 40 cas, ils le constatèrent 40 fois dans le liquide céphalo-rachidien, et 15 fois sur 16 dans le sang. Ces auteurs et M. Wiggins pratiquèrent en outre, 117 examens dans des centres non atteints par la maladie et ils ne purent déceler un seul parasite.

Au Congo français, Brumpt a pu recueillir de nombreuses observations et faire quelques autopsies. Il a, en outre, ramené de Brazzaville en France, trois nègres contaminés, qui ont été attentivement suivis par lui et le docteur Wurtz à l'Hôpital des Dames Françaises d'Auteuil. Ces indigènes ont fait l'objet d'un article de ce dernier dans la *Semaine Médicale*, en décembre 1903. En même temps, Brumpt connaissant le rôle que joue la mouche Tsétsé dans la propagation du trypanosome du Nagana, lui attribue un rôle prépondérant dans la propagation du Trypanosome de la maladie du sommeil. Il incrimine spécialement la *Glossina palpalis*.

Bruce et Nabarro ont vérifié cette hypothèse en faisant piquer par cette espèce des singes contaminés. Ces mouches,

mises ensuite en présence de trois singes indemnes, leur ont communiqué la maladie.

Mais un point restait dans l'ombre. Quel était le rapport existant entre le trypanosome de Dutton ou *trypanosoma gambiense*, et le trypanosome de Castellani ou *trypanosoma ugandense* ? Quel rapport y avait-il entre la fièvre à trypanosomes et la maladie du sommeil ?

Les chercheurs s'attachèrent à ces questions, et en mars 1904, Brumpt et Wurtz établissent que le parasite est le même dans les deux cas. Les expériences sur lesquelles ils se basent pour arriver à ces conclusions, ont été faites sur des rats, des souris, des cobayes, des lapins, des chiens et des singes. Ils ont inoculé à ces animaux des trypanosomes de la maladie du sommeil et ils ont constaté des résultats identiques à ceux que Dutton avait obtenus avec son trypanosome. Ils proposent donc de supprimer de la nomenclature le nom de *Trypanosoma Castellanii*, pour ne conserver que celui de *Trypanosoma Duttoni* ou *gambiense*, qui lui est antérieur.

Laveran, au mois d'avril 1904, fait part à l'Académie des sciences de ces constatations à ce sujet. Elles sont analogues à celles des auteurs précédents, mais une preuve de plus de l'identité des deux parasites est tirée de ce fait : que les animaux ayant acquis l'immunité à l'égard de l'un, sont aussi immunisés à l'égard de l'autre.

Depuis lors, de nombreuses observations ont été publiées et chaque jour en voit paraître de nouvelles. Au lieu de régresser, la maladie semble gagner du terrain. De nombreux soldats, officiers, fonctionnaires de toute race et de toute nationalité ont pu être étudiés. Laveran, en 1904, a publié, en collaboration avec Mesnil, un beau livre sur la question. Il y rend compte de ses essais de traitement avec l'acide arsénieux et les couleurs de benzidine, parmi lesquelles la meil-

leure lui paraît être le Trypanroth. Brumpt et Wurtz se montrent très réservés à l'égard de ce dernier et conseillent de ne conserver que le premier.

L'arsenic a été employé sous diverses formes : acide arsénieux, cacodylate de soude, arrhénal, etc. Les sels de quinine, de fer, également avec des résultats variables, mais toujours peu brillants. En 1905, Thomas de Liverpool, fait connaître le résultat de ses essais de traitement chez les animaux par l'atoxyl. Ce médicament paraît vraiment donner de bons résultats.

Nous n'insistons pas davantage sur ces divers modes de traitement, que nous nous proposons d'étudier au chapitre consacré à la thérapeutique.

Nous ajouterons seulement que le gouvernement de l'Etat indépendant du Congo a, en 1906, fondé un prix de 200.000 francs, pour être décerné à l'auteur, sans distinction de nationalité qui aura, le premier, découvert un remède vraiment efficace contre la Trypanosomiase. En outre, une somme de 300.000 francs a été inscrite au budget pour être consacrée à son étude.

Le gouvernement allemand, ému, lui aussi, par l'état de choses créé dans les possessions européennes en Afrique, du fait de l'envahissement toujours plus grand de la maladie, a chargé, en 1906, le professeur Koch d'aller étudier l'affection dans l'Afrique allemande. Une mission a été composée, qui s'est livrée à de nombreuses expériences et à de nombreuses recherches, touchant l'étiologie, la prophylaxie et le traitement. Rentrée en Europe en 1907, Koch a fait connaître leurs résultats dans plusieurs rapports. Nous passons à dessein sur ses conclusions, car nous aurons l'occasion d'en parler souvent au cours de ce travail.

En 1906, la Société de Géographie de Paris a organisé une mission, chargée d'étudier la maladie au Congo français.

Elle est composée de MM. G. Martin et Lebœuf, médecins des troupes coloniales, Roubaud, agrégé d'histoire naturelle, et Weiss, aide-naturaliste.

Nous devons signaler, en outre, pour être complet, qu'en juin 1907, une conférence internationale s'est tenue à Londres pour déterminer le but des recherches à faire. MM. Von Jakobs (délégué allemand), Laveran et Kermorgant (délégués français), ont indiqué le programme à suivre dans les recherches. Il a été ensuite adopté une proposition concernant la périodicité des conférences et la création d'un bureau chargé de centraliser tous les travaux et tous les documents ayant trait à la question.

CHAPITRE II

DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE. — ETIOLOGIE

La maladie du sommeil exerce tout particulièrement ses ravages dans l'Afrique Centrale. Des épidémies très meurtrières y ont éclaté au cours de ces dernières années. Dans la province de Bugosa, 30.000 indigènes ont succombé en moins de trois ans. L'île de Buwana a été très éprouvée et Christy a constaté qu'au moment de sa visite dans cette région, les deux tiers des habitants en étaient morts, et que la moitié des survivants était atteinte. Dans d'autres contrées, ce sont des villages entiers qui ont disparu et Brumpton cite notamment un village peuplé, il y a quelques années à peine, de 5.000 pêcheurs, et qui en compte aujourd'hui à peine 300. Dans certains villages, la mortalité s'élève du fait de l'affection à 20 p. 100.

« La maladie du sommeil, dit Brumpton, a été signalée en Afrique, depuis Dakar au nord, jusqu'à Benguela au sud. Beaucoup de grandes villes de la côte, telles que : Dakar, Konakry, Freetown, Monrovia, Grand Lahou, Grand Bassam, Lagos, Libreville, ne sont pas contaminées, tandis que l'on observe la maladie dans l'arrière-pays de ces colonies, en particulier le long des rivières. Les environs de Loango sont fortement contaminés ; il en est de même du Congo portugais et de l'Angola.

« Dans l'intérieur du continent noir, la maladie du sommeil est sporadiquement endémique dans le Mayombe français, le Bas Congo, ainsi que sur les rives du grand fleuve, depuis Stanley-Pool jusqu'au poste de Nouvel-Anvers, où elle a fait son apparition il y a quelques années seulement. On la rencontre également, d'une façon plus ou moins régulière, sur les rives du Kassaï et de ses principaux affluents. Un foyer de maladie du sommeil tout à fait isolé existe dans le Manyema, dans le pays des Bango-Bangos. Elle a remonté l'Oubangui jusqu'à Bangui, la Likoula jusqu'au 2^e degré de latitude nord et la Sanga jusqu'aux environs d'Ouessou. Des cas isolés ont été observés à peu près dans tous les postes belges parmi les soldats et les travailleurs. Les exodes des populations ont été pour beaucoup dans l'acclimatement de la maladie dans les régions autrefois indemnes et où les communications entre peuples sauvages et anthropophages étaient, avant l'occupation européenne, impossibles ou tout au moins très limitées.

« L'Ouganda, contaminé en 1896 seulement, s'est signalé par les terribles ravages de la maladie du sommeil en 1901. Cette dernière s'est rapidement étendue le long des rives nord du lac et des îles adjacentes ; depuis un an ou deux, elle semble avoir envahi le lac Albert-Edouard et le lac Albert-Nyanza ; le Haut Nil est fortement menacé. Nous pensons que l'épidémie de l'Ouganda a été occasionnée par les porteurs ougandas ayant été se contaminer dans le Manyema ou dans le Haut Kassaï. » (Brumpt.)

La distribution géographique de la maladie paraît donc, à l'heure actuelle, bien déterminée, mais la carte que l'on pourrait dresser avec ces données varie de jour en jour, car la maladie gagne des contrées nouvelles.

Sous quelles influences se développe-t-elle ? Il y a d'abord des *causes prédisposantes* que nous allons étudier.

CAUSES PRÉDISPOSANTES. — *Contagion.* — La maladie n'est pas contagieuse d'homme à homme. Elle ne se communique pas par le contact direct, et si on l'a cru quelquefois, c'est qu'elle a été transportée d'un pays où elle est endémique dans un pays où elle n'était pas connue, par des individus contaminés. Ces individus, dont le sang contenait des parasites ont été piqués par des mouches tsé-tsé qui se sont infestées. Celles-ci, à leur tour, piquant des hommes sains, leur communiquent l'affection. Ainsi se fait sa dissémination, sans qu'il y ait pour cela contagion à proprement parler. Nous verrons un peu plus loin que Koch, dans ses derniers travaux, a montré que ce mode de dissémination ne saurait cependant être invoqué dans tous les cas.

Hérédité, sexe, âge. — L'hérédité ne paraît jouer aucun rôle, malgré les expériences que Brumpt a faites chez les Hirudinées. Le sexe et l'âge n'ont aucune influence ; hommes et femmes sont également atteints. Seuls, les enfants à la mamelle semblent indemnes.

Race. — On a cru pendant longtemps que les blancs n'étaient jamais atteints de maladie du sommeil. On ne connaissait chez eux que la fièvre à trypanosomes que l'on n'observait pas chez les noirs. Il est vrai de dire que l'affection paraît surtout atteindre ceux-ci. Mais en 1903, sir Patrick Manson a publié le cas de la femme d'un missionnaire anglais, qui en est morte. Depuis lors, les observations de maladie du sommeil chez les blancs se sont multipliées.

Mais si tous ces facteurs dont nous venons de parler paraissent ne point entrer en ligne de compte dans l'étiologie de la maladie, il en est d'autres, au contraire, qui y occupent une certaine place. De ce nombre sont la *misère*, l'*encombrement*, l'*humidité excessive du sol*.

Les individus mal nourris, mal habillés, obligés de supporter les intempéries, ceux qui sont contraints de mener une existence pénible, sont mis en état de moindre résistance, et l'affection évolue chez eux avec prédilection. C'est pour quoi on la note souvent chez les indigènes qui font partie des caravanes, dans les camps, parmi les peuplades qui font la guerre ou dans les villages trop peuplés.

L'humidité du sol est une excellente condition pour la propagation de la maladie, certainement parce qu'elle est aussi une condition de vie pour la tsé-tsé qui la propage. En outre, c'est aussi un facteur du *paludisme*, et il est certain que celui-ci trace la route à la Trypanosomiasé. Le trypanosome aime l'hématozoaire et se trouve souvent avec lui chez le même sujet.

La *diathèse scrofuleuse* prédisposerait aussi à la maladie.

Mais toutes ces causes sont très secondaires et la maladie du sommeil ne s'observe jamais s'il n'y a pas son agent producteur, le trypanosome. La présence de l'agent vecteur de celui-ci, la mouche tsé-tsé, est nécessaire, à quelques exceptions près.

CAUSES. DÉTERMINANTES. — *Trypanosome et mouche tsé-tsé*. — Depuis longtemps, étant données la marche et l'évolution de la maladie, on soupçonnait qu'elle devait être produite par un agent infectieux, microbien ou parasitaire, lorsqu'en 1901, Dutton et Castellani le découvrirent tour à tour dans le sang et dans le liquide céphalorachidien de malades du sommeil. Cet agent fut appelé *Trypanosoma gambiense*.

Depuis quelques années, on connaît bien le mode d'introduction du trypanosome dans l'organisme humain. Il est inoculé par un agent qui joue à son égard le même rôle que le moustique pour l'hématozoaire du paludisme. Cet agent

est la *mouche tsé-tsé*, et son intervention dans l'étiologie de l'affection, soupçonnée et démontrée par Brumpt et vérifiée par Bruce et Nabarro ne fait aujourd'hui de doute pour personne. En effet, la distribution géographique de la mouche coïncide avec celle de la maladie du sommeil, et partout où l'insecte existe, la maladie peut s'acclimater. De plus, à l'examen du sang contenu dans l'estomac des mouches capturées, on constate la présence de trypanosomes en nombre plus ou moins considérable. Le professeur Koch, au cours de la mission de recherches qu'il a dirigée dans l'Afrique allemande, a définitivement élucidé le mode d'infection des mouches. Celles-ci vivent, en effet, tout particulièrement, dans les lieux boisés, dans les forêts vierges, dont les lianes épaisses abritent aussi les animaux sauvages, et se plaisent surtout au voisinage des cours d'eau, dans les endroits bas, au bord des lacs et des rivières où elles pullulent. Ce sont là des conditions paraissant essentielles à leur existence. Que l'on déboise une contrée où elles abondent (l'expérience a été faite), et elles disparaissent aussitôt pour se cantonner dans les endroits où la végétation est restée luxuriante. Dans ces bois, la *Glossina* pique les vertébrés sauvages, le gros gibier, surtout les antilopes, les buffles, les hippopotames, mais il paraît ressortir du dernier rapport de Koch que c'est surtout sur les crocodiles qu'elles aiment à se nourrir. Elles piquent ceux-ci entre les écailles de leur carapace et arrivent ainsi à remplir leur estomac de sang. Cette prédilection pour le sang de crocodile explique en partie que la mouche aime à rester au bord de l'eau, ou dans les îles qui sont au milieu des fleuves ou des lacs, où les sauriens se retirent et viennent s'étendre au soleil. Ces animaux ont dans leur corps des trypanosomes, mais ils sont réfractaires à l'infection, et ne présentent aucun des symptômes de la Trypanosomiase. Sans être incommodés en rien, ils communiquent les germes aux

mouches qui les transmettent à l'homme. Et la preuve que c'est bien chez le crocodile que les insectes s'infestent, c'est que dans leur estomac on trouve en même temps que des parasites, des globules de crocodiles qui se reconnaissent au microscope d'une façon très nette à leur forme générale, qui ne saurait être confondue avec celle des globules d'aucune autre espèce.

On peut ainsi expliquer que les populations riveraines de rameurs et de pêcheurs soient les plus éprouvées par l'affection, car elles vivent en contact immédiat et constant avec les glossines.

Cependant, ce n'est pas uniquement dans les pays où il y a des glossines que l'on observe la maladie. Dans d'autres régions où l'on n'a jamais rencontré la mouche, il y a pourtant des léthargiques. Mais l'explication de ces cas est simple. Il advient, en effet, que pour arriver à gagner leur vie, les indigènes des pays pauvres vont se livrer à des travaux variés dans des contrées plus riches. Ils y contractent la maladie, rentrent chez eux et sont remplacés par d'autres individus de leur tribu qui se contaminent à leur tour. Il semble donc que les rapports entre les diverses peuplades soient un facteur prépondérant de la dissémination de l'affection. C'est là aussi certainement l'origine des cas sporadiques que l'on observe en maints endroits.

Bien que la maladie ne soit pas contagieuse, il semble cependant que dans certains cas, elle ne puisse être complètement expliquée par l'inoculation des trypanosomes par la mouche tsé-tsé. Ainsi, Koch a observé qu'en un village du pays de Kisiba, où la glossina est inconnue, beaucoup d'hommes étaient cependant infectés. Il réussit à trouver la raison de ce fait, parce qu'en interrogeant attentivement ces malades, il apprit qu'ils avaient longtemps habité l'Uganda où la maladie fait des ravages considérables. Rentrés chez

eux, ils avaient constitué un foyer de l'affection. Cependant, dans ce même village, et c'est là le point intéressant, on observait quinze femmes qui étaient atteintes. Mais elles n'étaient jamais allées dans l'Uganda, et même elles n'étaient jamais sorties de leur pays. Quelle était donc la genèse de l'infection chez elle ? C'est ce que le professeur allemand s'attacha à déterminer, et il arriva à des conclusions importantes.

Dans ce cas particulier, deux faits principaux étaient à retenir : d'abord, toutes ces femmes vivaient ou avaient vécu avec des hommes qui étaient infectés ou qui étaient morts de la maladie ; en second lieu, dans un cas, un homme malade avait trois femmes qui toutes trois étaient atteintes de Trypanosomiase.

Ces faits, le dernier surtout, parurent ne pas être seulement une simple coïncidence, et Koch en conclut que la maladie doit pouvoir se transmettre par les *rapports sexuels*, « car si, dit-il, une autre cause que celle-là, les insectes suceurs, par exemple, avait porté la maladie à Kisiba, ce ne serait pas seulement les femmes dont les maris avaient des trypanosomes qui fussent devenues malades, mais aussi des femmes dont les maris étaient bien portants, des femmes vierges, des enfants et des vieillards qui vivent en rapport étroit avec les gens infectés. »

D'autre part, on ne peut guère attribuer dans ce cas l'infection chez ces femmes à un autre genre d'insectes que la glossina, car il est avéré que ces autres espèces qui sont très abondantes à Kisiba, moustiques, taons, stomoxys, ne peuvent transmettre les trypanosomes.

Il semble donc que l'hypothèse de la contamination par les rapports sexuels, doive être considérée comme démontrée. Il se passerait là, en somme, quelque chose d'analogue à ce qu'on observe dans la Dourine ou mal du coït, qui affecte

uniquement les reproducteurs des Equidés, et où l'accouplement est la seule voie par laquelle puisse se transmettre la contagion.

Il n'en reste pas moins vrai que chez l'homme, l'agent vecteur principal et presque unique du trypanosome de la maladie du sommeil, est la Glossina. Mais toutes les espèces de Glossina sont-elles aptes à transmettre l'infection ?

Il y a sept espèces de Glossina bien caractérisées. Ce sont : *Glossina fusca*, *G. longipennis*, *G. morsitans*, *G. pallipedes*, *G. palpalis*, *G. longipalpis*, *G. tachinoïdes*. Il y a, en outre, deux espèces douteuses : *G. pallicera* et *G. Bocagei*. Il est nettement démontré que, de toutes les espèces, la glossina palpalis transmet la maladie. Mais Brumpt ayant observé que dans certaines contrées où la *G. palpalis* n'existe pas, mais où, en revanche, il y a des *G. fusca*, il y a aussi des léthargiques, a songé à incriminer celles-ci. En 1905, M. Greig en faisant piquer deux singes par des *G. pallipedes*, *longipennis* et *fusca*, leur a transmis l'infection. Koch enfin a réussi à l'inoculer à des rats, auxquels il injecta de petits trypanosomes qu'il avait trouvés dans la trompe de la *fusca*.

Il semble donc que les diverses espèces puissent propager la maladie. Néanmoins, les expériences doivent être continuées pour élucider ce point.

Comme le rôle de la *Glossina palpalis* ne fait aucun doute et que, d'autre part, c'est l'espèce la plus fréquente, c'est elle que nous décrirons.

Glossina palpalis. — Découverte en 1830 par Robineau-Devoidy, elle se caractérise par sa taille qui est de 0,008 mm. à 0,009 mm. 5, par conséquent légèrement supérieure à celle d'une mouche ordinaire ; la tête seule mesure 0,0025 à 0,0027 ; les ailes ont une longueur à peu près égale à celle du corps. La couleur de l'insecte est sombre, et les ailes sont

repliées sur le dos et superposées comme les deux lames d'une paire de ciseaux. Elle se distingue par là des autres insectes piqueurs (taons, stomoxys), qui ont les ailes toujours plus ou moins étalées sur le dos.

On la reconnaît parmi les autres glossines par les caractères un peu particuliers de ses pattes. A la 3^e paire, les cinq articles du tarse sont noirs, ce qui la distingue des espèces pallipedes, morsitans et longipalpis. En outre, les antennes sont noires, ce qui la différencie de l'espèce pallicera, qui les a jaunes. A la première paire de pattes, les deux derniers articles du tarse sont noirs, tandis que chez *G. Bocagei* ils sont jaunes. Enfin, la *Glossina-Tachinoïdes* présente sur l'abdomen une bande jaune recouvrant un tiers d'anneau, bande qui n'existe pas chez la *G. palpalis*. Quant aux glossines longipennis et fusca, elles sont de taille bien supérieure, puisqu'elles mesurent plus de 0,012 ; de plus, elles ont une couleur plus pâle.

Comme les autres glossines, la *G. palpalis* est vivipare et dépose ses larves un peu partout, mais surtout dans les lieux humides, bas, et dans les excréments d'éléphant et d'hippopotame (Brumpt).

Dans une récente communication à l'Académie des sciences, Roubaud a fait connaître qu'une trop grande chaleur était défavorable à leur éclosion : c'est pourquoi, il propose comme mesure prophylactique, l'incendie des lieux boisés où elles s'abritent. Les larves sont annelées, composées de dix segments ; elles sont recouvertes d'un capuchon sombre à une extrémité, et à l'autre elles portent deux petites sailles.

Les glossines absorbent les trypanosomes qui peuvent se reproduire dans leur estomac, mais toutes les glossines ne sont pas également propres à cette pullulation, qui paraît se faire plus spécialement chez les individus femelles.

Roubaud a montré que les trypanosomes peuvent affecter des formes spéciales chez les mouches. Si, en effet, l'on examine au microscope des coupes de trompes de ces insectes, on y constate un grand nombre de trypanosomes en voie de multiplication, et, en outre, on en voit qui ont perdu leur forme habituelle. Ils ont une flagelle très épaissi, un centrosome qui est devenu antérieur au noyau, et leur membrane ondulante a disparu. Ils sont fixés par leur flagelle aux parois de la trompe.

D'après l'auteur, cette forme spéciale ne serait autre chose qu'une forme d'attente.

En outre, il pense que ce sont les mâles qui sont surtout capables de présenter ces trypanosomes modifiés dans leur forme et de les inoculer.

CHAPITRE III

DESCRIPTION ET ÉTUDE DU TRYPANOSOMA GAMBIENSE

La recherche des trypanosomes étant toujours d'une importance capitale pour porter le diagnostic de la maladie du sommeil, il nous paraît bon de donner ici la façon de les reconnaître.

Les trypanosomes sont des parasites de la classe des Flagellés. Ils produisent en pathologie animale un grand nombre d'affections. C'est ainsi que le *T. Brucei* produit le Nagana, le *T. Evansi* produit le Surra de l'Inde, le *T. equinum* produit le mal de Cadeiras de l'Amérique du Sud. Le *T. Equiperdum* donne lieu, chez les étalons, à une affection spéciale, la Dourine ou mal du coït. Le seul dont nous ayons à nous occuper, est le Trypanosome de la maladie du sommeil ou *Trypanosoma gambiense*.

TRYPANOSOMA GAMBIENSE. — Il se rencontre dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, la lymphe des individus atteints de la maladie.

L'examen du sang frais par les procédés ordinaires ne suffit pas toujours à en révéler l'existence au microscope ; il faut pour cela faire subir au liquide examiné des préparations préalables.

Mode d'examen. — En pratique, on peut se contenter d'une simple coloration avec la solution alcoolique de fuch-sine ou une solution aqueuse de rouge de Magenta, ou mieux une solution de phénate de thionine. Par ces procédés, on obtient la coloration en moins d'une minute.

Laveran et Mesnil ont obtenu d'excellents résultats par la méthode suivante : Il faut d'abord préparer une solution de bleu de méthylène à l'oxyde d'argent (bleu Borrel). Pour cela, « dans une fiole de 150 centimètres cubes environ, on » met quelques cristaux d'azotate d'argent, et 50 ou 60 cen- » timètres cubes d'eau distillée ; quand les cristaux sont dis- » sous, on remplit la fiole avec une solution de soude caus- » tique concentrée et on agite ; il se forme un précipité noir » d'oxyde d'argent, qui est lavé à plusieurs reprises à l'eau » distillée, de manière à enlever l'azotate d'argent et l'excès » de soude ; on verse alors sur l'oxyde d'argent une solu- » tion aqueuse saturée de bleu de méthylène préparée avec » du bleu de méthylène médicinal de Höchst ; on laisse en » contact pendant quinze jours, en agitant à plusieurs re- » prises. »

On prépare, en second lieu, une solution aqueuse d'éosine à 1 p. 1.000 (éosine soluble dans l'eau de Höchst).

En troisième lieu, on prépare une solution de tanin à 5 p. 100, ou bien on peut se servir d'une solution de tanin orange qu'on trouve toute prête dans le commerce.

Au moment de s'en servir, on fait le mélange suivant :

Solution d'éosine à 1 p. 1.000.....	4 cc.
Eau distillée.	6 cc.
Bleu Borrel:	1 cc.

On met la lame en contact avec cette solution pendant 5 à 20 minutes, selon l'espèce de trypanosome étudiée. On lave

à grande eau, puis on met du tanin pendant quelques minutes, on lave à grande eau une seconde fois, puis à l'eau distillée et l'on sèche.

Si la coloration est réussie, le protoplasme est bleu clair, les noyaux sont colorés en lilas, ainsi que le flagelle, le centrosome en violet foncé, la membrane ondulante est incolore ou bleue très pâle. Les hématies sont roses, les noyaux des leucocytes violets.

Deux auteurs anglais, Salvin-Moore et Breinl, ont fait connaître, il y a quelques mois, un procédé de coloration qui leur a permis de suivre l'évolution des trypanosomes avec une grande netteté. Leur méthode comprend deux opérations : Il s'agit tout d'abord de fixer la préparation. Pour cela, on étend une goutte de sang sur une lame recouverte d'albumine glycinée ; avant que cette goutte ne soit sèche, on la place dans le fixateur qui doit être le Flemming fort. On l'y laisse pendant 5 à 10 minutes ; on lave et on passe lentement par les alcools jusqu'à l'absolu ; puis on revient à l'alcool à 80° iodo-ioduré ; ensuite, on termine par l'alcool à 30°.

Une fois la préparation ainsi fixée, il faut la colorer, et les auteurs donnent, à cet effet, deux méthodes qui leur ont donné des résultats également bons. La première consiste à prendre deux solutions saturées de safranine dans l'alcool et dans l'eau ; on y ajoute de l'huile d'aniline. Au bout de trois à six mois, le mélange peut être employé. On laisse la préparation dans ce mélange pendant un temps qui variera d'une demi-heure à deux heures ; après quoi, on lave ; on colore au bleu de méthylène polychrome ; on lave une seconde fois ; on différencie au tanin orange ; on passe par les alcools. La couleur rouge passe au bleu pourpre par l'huile d'aniline. On ajoute xylène et baume.

Le second procédé de coloration est basé sur l'emploi de

l'hématoxyline et de l'alun de fer préconisé par Heidenhain, mais l'on ajoute à la solution quelques gouttes d'une solution concentrée de carbonate de lithine.

Nous ne croyons pas devoir multiplier ces procédés de coloration qui sont très nombreux et que l'on trouvera exposés dans le beau livre de Laveran et Mesnil, *Trypanosomes et Trypanosomiasés*.

Morphologie. — Si on examine au microscope une goutte de sang dans laquelle il y a des trypanosomes, ils apparaissent à l'œil comme des corps allongés en forme de fuseaux plus ou moins ondulés, à extrémités fines. A l'état adulte, leur longueur est variable, suivant l'espèce ; le T. Gambiense mesure de 18 à 24 μ de long sur 2 à 2 μ 5 de large.

Il se compose d'un *protoplasma*, qui contient deux masses chromatiques : un *centrosome* à la partie postérieure, et un *noyau* à la partie moyenne. Du centrosome part une *membrane* plissée appelée membrane ondulante, dont le bord se prolonge par un *flagelle* assez développé.

Le *protoplasme* est coloré en bleu, mais pas d'une manière uniforme, surtout chez T. Gambiense où on remarque des granulations d'assez fortes dimensions, plus colorées que le reste du protoplasme. Celui-ci ne paraît être enveloppé d'aucune membrane différenciée.

Le *centrosome*, situé en général près de l'extrémité postérieure, se présente sous la forme d'une petite masse se colorant très fortement en violet. Il est rond, en général, quelquefois elliptique, mesure de $1/2 \mu$. à 1μ . Il est placé au milieu d'un espace plus clair qui tranche nettement sur le protoplasma. Les rapports du centrosome et de cet espace clair avaient permis à Castellani de différencier le T. Ugan-dense, du T. Gambiense. Chez le premier, le centrosome se-

rait situé hors de l'espace clair, et au contraire dans son intérieur chez le second. Ces différences ne sont pas réelles.

Du centrosome part un long filament, le *flagelle*, qui borde la membrane ondulante. On lui reconnaît trois portions : la *racine*, qui va du centrosome à la membrane, la *partie bordante* qui limite la membrane et la *partie libre*, cette dernière représentant le $\frac{1}{3}$ ou le $\frac{1}{4}$ de la longueur totale chez l'espèce qui nous occupe.

La *membrane ondulante* est formée par un protoplasma identique à celui du corps. Elle est plus mince que le flagelle et plissée. Chez le *T. Gambiense*, elle arrive fréquemment jusqu'à l'extrémité libre du flagelle.

Le *noyau*, rond ou ovale, est situé vers le milieu du corps ; il paraît formé par une agglomération de filaments chromatiques colorés en lilas par la méthode du bleu éosine et réunis par une substance qui reste plus claire. On n'y distingue ni réseau, ni enveloppe.

Etude biologique. — On ne retrouve dans le corps des trypanosomes, ni vacuoles digestives, ni corpuscules solides englobés. Il est donc probable qu'ils se nourrissent par osmose. D'après Van Campenhout, les meilleures conditions d'existence seraient réalisées dans le sang, tandis que dans le liquide cérébro-spinal, ils paraissent ne pas pouvoir se multiplier. Cependant, c'est dans le suc des ganglions lymphatiques qu'on les décèle le plus souvent, et c'est là qu'il faut les rechercher lorsque l'examen microscopique du sang reste négatif. A ce point de vue, Koch donne le conseil, pour le rencontrer plus sûrement dans le sang, d'en examiner une couche la plus épaisse possible. De cette façon, on a sous les yeux une plus grande quantité de sang et, par suite, on a des chances d'y rencontrer plus de parasites.

La partie libre du flagelle et la membrane ondulante sont

animées de mouvements oscillatoires, qui produisent le déplacement en avant du corps du parasite. Dans le protoplasme, il y a des mouvements de contraction.

Virulence. — La virulence du trypanosome et les symptômes morbides auxquels il donne lieu sont variables avec l'espèce animale sur laquelle on expérimente.

Parmi les singes, on en trouve de très réceptifs, entre autres le macacus rhesus et l'ouistiti. Brumpt et Wurtz se sont servis de ce dernier pour de nombreuses expériences. Les trypanosomes apparaissent dans leur sang de 10 à 15 jours après l'inoculation et la mort survient au bout de 40 ou 50 jours, en hypothermie, mais souvent sans que les singes infectés aient présenté de somnolence. Les cynocéphales sont réfractaires.

Les chiens et les chats s'inoculent facilement ; la maladie débute après 15 ou 17 jours et dure 5 à 6 semaines.

Le cobaye est assez réceptif (50 0/0), mais l'infection évolue chez lui lentement, Il en est de même chez le rat, la souris, le lapin. Chez ces animaux, l'inoculation dans le péritoine réussit mieux que l'inoculation sous-cutanée.

La marmotte, le hérisson, sont facilement infectés ; la chèvre peut l'être aussi, mais la maladie évolue chez elle d'une façon bénigne et sans donner lieu à des symptômes bien marqués.

La brebis et le cheval sont réceptifs, l'âne beaucoup moins.

Reproduction. — Introduit dans un organisme, le T. Gambiense s'y multiplie de la manière suivante : le noyau se divise amitotiquement ; parfois il s'allonge à peine, d'autres fois beaucoup. Le centrosome s'étire, prend la forme d'une haltère et se partage en deux. Le flagelle se divise longitudinalement en partant du centrosome. La division du corps se

fait longitudinalement aussi et d'une manière égale. La division se fait dans l'ordre suivant : centrosome, noyau, membrane, protoplasme.

Par le procédé de coloration que nous avons indiqué précédemment, Salvin-Moore et Breinl ont pu faire connaître des points intéressants dans ce mode de reproduction. D'après eux, un nouveau flagelle se formerait *entièrement* au niveau d'un des centrosomes extranucléaires provenant du dédoublement du centrosome externe. Au moment des poussées de trypanosomiase, on voit apparaître une bande axiale se dirigeant vers le noyau ; elle finit par l'atteindre, se brise en fragments et finalement disparaît ; on voit ensuite la région voisine du noyau se vacuoliser. « Les auteurs, dit F. Mesnil, qui résume leur mémoire dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, pensent qu'il y a une copulation, d'un ordre très particulier, entre les deux masses chromatiques d'un trypanosome.

» La suite de ces phénomènes est contemporaine de la période de baisse des trypanosomes et quand ils ont disparu de la circulation, on trouve pendant plusieurs jours (jusqu'à 10) dans le poumon, la rate, la moëlle des os, des corps arrondis correspondant à la région nucléaire vacuolisée des trypanosomes ; ce sont les *latent bodies* (corps latents) des auteurs.

» Pour eux ces corps, qui ne ressemblent en rien aux formes de dégénérescence obtenues par l'action des médicaments, l'atoxyl par exemple, — sont le point de départ d'une nouvelle génération de Trypanosomes, d'une poussée infectieuse ; et ils donnent diverses figures de cette transformation : le centrosome intranucléaire se divise en deux ; l'un des deux sort du noyau, est le point de départ d'un flagelle ; c'est le futur centrosome extranucléaire.

» En somme, les trypanosomes montreraient, chez l'hôte

vertébré, un véritable cycle évolutif, comprenant même un stade sexuel, et les auteurs sont persuadés qu'il ne se passe rien de plus chez les insectes convoyeurs ; on retrouverait partout le cas de la Dourine où pareil vecteur manque. »

Trypanosomes in vitro. — Le sang défibriné ou citraté, additionné d'eau physiologique, constitue un bon milieu de conservation des trypanosomes. De nombreuses substances chimiques les détruisent *in vitro* : l'iode, l'iodure de potassium, les sels de quinine et de fer, de mercure et d'argent, mais par-dessus tout, l'arsenic et ses dérivés, cacodylate de soude, arrhénal, atoxyl, acide arsénieux.

Ils résistent peu à la chaleur, mais au contraire très bien à des températures très basses. Après 15 minutes, à la température de -191° , on peut encore en trouver de virulents.

Enfin, le sang infecté présente le curieux phénomène de l'auto-agglutination. Étale entre lame et lamelle, les globules s'agglutinent et s'accumulent de telle façon qu'à l'œil nu on voit de petites taches séparées par du sérum. Ces taches sont de dimensions variables, plus volumineuses si le sujet est plus malade. Ce phénomène a une grande valeur pour le diagnostic et peut le faire poser, alors que l'examen microscopique ne décèle aucun trypanosome dans le sang.

La défense de l'organisme à l'égard du *T. Gambiense* n'est pas encore nettement élucidée. Nous ne saurions cependant clore ce chapitre sans signaler les recherches de MM. Rodet et Vallet à ce sujet. D'après ces auteurs, la phagocytose n'intervient que dans une faible part, mais la *rate* joue un rôle beaucoup plus important. Il se produit dans cet organe une *trypanolyse* par laquelle l'organisme s'efforce de se débarrasser des trypanosomes.

In vitro, MM. Rodet et Vallet ont constaté que les trypanosomes s'altéraient plus rapidement dans le suc de rate

que dans le sang défibriné, et, en outre, que le suc de rate, pris sur un animal malade perdait sa virulence beaucoup plus vite que le sang. Cependant, le sérum fait subir aussi des altérations graves aux parasites.

Ces expériences, qui ont été faites sur le T. du Nagana (T. Brucei), permettent d'expliquer la disparition brusque des trypanosomes que l'on observe sous forme de crises trypanolytiques chez certains animaux.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE

Les nombreuses observations de maladie du sommeil que nous avons consultées pour rédiger ce chapitre, nous ont montré qu'au point de vue clinique, on peut diviser cette affection en quatre périodes : d'incubation, de début, d'état et de terminaison. Mais il est bien évident que cette division n'a rien d'absolu, et que tel symptôme que nous attribuons à la période d'état peut être avancé dans son apparition et se montrer dans la période de début, ou inversement. Elle n'a donc une importance qu'au point de vue purement descriptif.

PÉRIODE D'INCUBATION. — Elle peut être fort longue et durer de quelques jours à plusieurs années, et l'on a vu des indigènes transportés d'une contrée où la maladie est endémique, dans une autre où on ne l'avait jamais observée, en être atteints au bout de sept ans, sans avoir été soumis à une nouvelle infection. Pendant cette phase de latence, qui peut être si longue, la maladie ne se traduit cliniquement par aucun signe. A peine constate-t-on une faible ébauche des troubles qui vont constituer plus tard la période d'état, un simple changement de caractère : le malade devient triste, il garde par instants un air hébété, ses muscles s'affaiblis-

sent, et il n'accomplit plus qu'avec dégoût et lassitude les travaux pénibles auxquels il se livrait autrefois sans fatigue.

PÉRIODE DE DÉBUT. — Bientôt la fièvre se déclare, et c'est là ce qui caractérise tout d'abord ce stade de la maladie qui constituait naguère ce que l'on connaissait sous le nom de « fièvre à trypanosomes ». Cette fièvre affecte en général le type *rémittent*, les poussées durant de 2 à 4 jours et se trouvant séparées par un intervalle apyrétique plus ou moins long, selon l'intensité de l'infection. Elle ne cède pas à la quinine ; le frisson est nul ou peu marqué. Dans la majorité des cas, l'élévation de température commence vers le milieu du jour, la défervescence se produit pendant la nuit et le maximum vers six heures du soir ; le thermomètre ne monte guère au-dessus de 38°5. L'accès une fois terminé, on observe fréquemment une hypothermie qui dure jusqu'à ce qu'il se renouvelle.

Les autres symptômes du début sont : la céphalée qui est surtout marquée au niveau des tempes et du front, des œdèmes légers et non persistants, surtout aux paupières et aux malléoles, une éruption sur tout le corps. Cette éruption à laquelle Hollebecke, médecin de l'Etat libre du Congo, attache une grande importance au point de vue du diagnostic précoce de la maladie, est un peu particulière. Elle présente les caractères suivants : ce sont des taches ovalaires ou en croissant, mesurant de grandes dimensions, 7 à 8 centimètres de diamètre. Elles ne s'accompagnent pas d'épaississement du derme, ont une coloration rouge violacée à la périphérie, mais beaucoup moins foncée au centre où elles sont presque incolores. Quelquefois, elles deviennent confluentes. Malgré leurs dimensions considérables, ces taches ne s'accompagnent pas de phénomènes de prurit. Dans certaines observations, on relève cependant une cuisson plus ou moins marquée et intermittente.

On peut encore voir survenir, dans certains cas, et dès cette période, une adénopathie qui peut rapidement se généraliser. La rate devient appréciable à la percussion et au palper ; le foie dépasse le rebord des fausses côtes. Mais il est juste de se demander si cette splénomégalie et cette hépatomégalie ne sont pas plutôt attribuables au paludisme coexistant.

Enfin, si l'on examine au microscope, par des procédés spéciaux, que nous avons indiqués au chapitre que nous consacrons à l'étude du trypanosome, le sang d'un sujet atteint de trypanosomiase au début, on y constate la présence du parasite spécifique de l'infection, en même temps qu'une diminution parfois considérable du nombre des globules rouges, traduisant un certain degré d'anémie.

PÉRIODE D'ÉTAT. — Tous ces symptômes ne tardent pas à s'exagérer : facies hébété, sans expression, air pleurard, saillie des yeux avec chute des paupières, regard éteint, lèvre inférieure tombante. L'intelligence et la mémoire sont assez bien conservées, mais la parole est un peu hésitante. La démarche devient incertaine et titubante ; le malade doit faire effort pour se tenir debout. On constate parfois de l'incoordination et le signe de Romberg comme dans le tabes.

Alors paraît cette tendance invincible au sommeil, cet état de torpeur perpétuel qui a valu son nom à l'infection, parce qu'elle en constitue réellement le symptôme le plus frappant. Sans raison, au cours de l'acte le plus banal et le moins fatigant, le malade se sent envahi par un besoin de dormir irrésistible ; il se laisse tomber, les yeux fermés, à la place où il se trouve. A l'appel de son nom, il se réveille, ou se contente de faire un léger mouvement, semblant montrer ainsi qu'il lui reste encore un peu de conscience.

Le système nerveux est le plus atteint. Outre la somno-

lence dont nous venons de parler, on peut observer des contractions fibrillaires et du tremblement de la langue. Certains auteurs accordent même à ce signe une grande valeur pour reconnaître la maladie. D'abord localisé à cet organe, le tremblement ne tarde pas à s'étendre aux membres supérieurs et inférieurs. Il se distingue des autres tremblements pathologiques parce qu'il augmente avec les mouvements volontaires. Il affecte, de ce fait, une certaine ressemblance avec celui que l'on rencontre dans la sclérose en plaques. Plus tard, il peut y avoir des contractures des muscles de la nuque, et des membres inférieurs, particulièrement du côté des fléchisseurs de la cuisse et de la jambe. Les accès vertigineux, et les convulsions épileptiformes peuvent se rencontrer ; quant aux réflexes, ils sont d'abord exagérés, puis diminués.

En même temps que le système nerveux, chaque appareil se trouve plus ou moins lésé. Du côté du tube digestif, on constate, malgré la conservation de l'appétit, une langue recouverte d'un enduit saburral, une tendance à la constipation, mais parfois aussi de la diarrhée. Du côté de l'appareil respiratoire, il y a une accélération évidente du rythme et une prédisposition marquée à toutes les maladies des bronches et des poumons.

La circulation, elle aussi, est troublée. Il y a de la tachycardie. Le pouls, accéléré, bat à 100, 120, et plus. Il est quelquefois dicrote et arythmique, mais le plus souvent régulier.

L'examen microscopique du sang démontre la présence des trypanosomes et une anémie de plus en plus accentuée. Enfin, ce qui caractérise plus spécialement cette période de l'affection, c'est l'apparition des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien.

Les éruptions sur la peau persistent et deviennent plus intenses. Les sueurs abondantes sont fréquentes. Le système

ganglionnaire se laisse envahir de plus en plus, et les ganglions sont quelquefois douloureux. Il est nécessaire, toutefois, de faire remarquer que cette infection des ganglions lymphatiques peut être mise, en partie, sur le compte des lésions cutanées, ou de la tuberculose, ou de la syphilis, qui peuvent évoluer avec la trypanosomiase, au même moment chez le même malade. Comme symptômes généraux, on note une élévation de température, plus forte que pendant la période de début. Le thermomètre marque 39° et plus, mais la fièvre affecte toujours le même type rémittent.

Tout cela ne va pas sans un amaigrissement progressif, qui va devenir vraiment cachectique, et qui conduira le malade au terme fatal.

PÉRIODE DE TERMINAISON. — Le sommeil devient alors à peu près constant : c'est une sorte de sommeil léthargique. Dans la plupart des cas, il est calme, et le repos semble naturel. Il peut être aussi entrecoupé de rêves et de cris inarticulés, ou troublé par les crises convulsives et les attaques épileptiformes que nous avons signalées précédemment. Les extrémités sont cyanosées et les yeux injectés. A l'amaigrissement, fait maintenant suite une amyotrophie considérable qui donne au malheureux sujet l'aspect d'un véritable squelette. Des vomissements apparaissent, qui contribuent à augmenter la dénutrition. Il y a incontinence d'urine et de fèces. L'incontinence de l'urine est d'autant plus pénible que la sécrétion est accrue à la fin de la maladie. L'urine est peu colorée ; l'analyse y révèle des sels de chaux, mais pas de sucre ni d'albumine.

L'anémie se développe encore. Certains symptômes de la période d'état disparaissent ou s'atténuent. C'est parfois le symptôme opposé qui s'installe alors. La température tombe au-dessous de la normale, le malade entre dans le coma, les

réflexes sont diminués ou abolis, les lèvres laissent écouler une salive spumeuse, le pouls devient filiforme. Quelquefois, la respiration affecte le type de Cheyne-Stokes.

Le malade meurt à la suite de la production d'eschares sacrées, ou dans le coma, ou par affection intercurrente. Cette affection surajoutée, qui doit l'emporter, évolue chez lui avec sa symptomatologie propre, mais ces associations microbiennes ou parasitaires peuvent rendre prédominants certains symptômes à l'exclusion des autres, et donner ainsi lieu à des modalités cliniques un peu différentes.

La durée de la maladie est de 4 à 7 mois. Cependant, la période de latence peut durer fort longtemps, surtout chez les blancs qui paraissent être moins réceptifs. Rarement l'évolution de la maladie dure plus d'un an à partir du moment où son diagnostic est devenu certain. Il peut, d'ailleurs, y avoir, sous l'influence du traitement, des rémissions suivies de rechutes.

Telle est la forme classique, l'évolution normale de la maladie du sommeil, abandonnée à elle-même ou traitée par les médicaments anciens : fer, quinine, cacodylate de soude, acide arsénieux, trypanroth.

C'était un mal inexorable qui, malgré les accalmies et les rémissions dont il paraissait susceptible, conduisait toujours le malheureux qui en était atteint, à l'échéance finale, à la mort. Aujourd'hui, il semble cependant que l'avenir des malades du sommeil soit devenu un peu moins sombre, et cela grâce à un médicament qui a été introduit dans sa thérapeutique il y a peu de temps : nous voulons parler de l'atoxyl.

Sous son influence, la maladie, au lieu de passer à la période d'aggravation que nous venons de décrire, peut s'acheminer lentement vers la guérison. A la période d'état, fait alors suite une *période de régression*.

PÉRIODE DE RÉGRESSION. — Après deux ou trois semaines de traitement, le malade, qui était abattu, affaibli, peut se lever et commence à marcher, d'abord avec un aide, ensuite seul. La somnolence reste cependant assez accusée, mais, peu à peu, elle fait place à un état moins torpide. Le pouls se ralentit : il tombe de 130 ou 120 à 100 ou 80. L'engorgement ganglionnaire diminue, le malade engraisse, ce que l'on constate par l'augmentation de son poids. Les forces reviennent tout à fait, et le sujet peut, sans fatigue, faire quelques promenades. L'appétit redevient normal, les vomissements s'arrêtent.

Les phénomènes cutanés s'améliorent. Dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang, le nombre de trypanosomes diminue ; puis les parasites disparaissent complètement, à tel point que le liquide cérébro-spinal ou le sang inoculé au cobaye, ne produit pas l'infection chez cet animal qui est cependant très réceptif.

En même temps, le nombre de globules rouges augmente et l'anémie disparaît.

Le malade, après plusieurs séries d'injections, peut reprendre ses occupations habituelles.

Formes cliniques et complications. — La maladie n'évolue pas toujours avec une symptomatologie pareille : elle peut affecter des formes cliniques variées. D'abord on peut avoir affaire à une forme *bénigne*, se caractérisant par de la faiblesse musculaire, quelques douleurs et de l'adénopathie cervicale. Elle peut durer longtemps sans jamais s'aggraver ; elle ne constitue donc pas une phase de début. La forme *grave* se caractérise par du tremblement, de l'asthénie, des troubles psychiques, de l'incontinence d'urine.

Parfois peuvent dominer des phénomènes d'excitation, le délire, les crises épileptiformes. Le docteur Brumpt a signalé

un cas ayant débuté par accès de manie aiguë avec impulsions homicides, MM. Martin et Guillaïn ont dernièrement communiqué à la Société Médicale des Hôpitaux, une observation dans laquelle on note plus spécialement des symptômes médullaires et spinaux, tels que amyotrophie considérable, paraplégie avec troubles divers de la sensibilité. Van Campenhout a observé un cas dans lequel la somnolence faisait défaut, malgré qu'il y eût des trypanosomes dans le suc ganglionnaire.

Souvent, du fait d'une *complication*, la maladie paraît évoluer avec une symptomatologie prédominante du côté d'un appareil déterminé, cardiaque, respiratoire, etc. Les complications les plus fréquentes sont la laryngite, la broncho-pneumonie, la congestion et l'œdème pulmonaire.

On peut encore observer des associations parasitaires qui peuvent donner lieu à des accidents particuliers. La *Filaria perstans* notamment est si fréquente dans les cas de maladie du sommeil, que Manson en avait fait l'agent de l'infection, et L. Martin a publié trois observations dans lesquelles les filaires (diurna ou perstans), ont été trouvées. Koch a, à son tour, rencontré la perstans dans nombre de cas chez ses malades.

L'hématozoaire de Laveran coexiste fréquemment lui aussi avec le trypanosome. Koch a retrouvé également dans 14 cas des parasites de la fièvre récurrente. Ces parasites peuvent ou non donner lieu aux symptômes de la maladie dont ils sont spécifiques.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Depuis longtemps déjà, on sait que les lésions principales de la trypanosomiasc sont constituées par des lésions des méninges et de l'encéphale.

En effet, à l'autopsie d'un sujet mort de maladie du sommeil, on constate une *méningo-encéphalite diffuse* plus ou moins marquée. Parfois, tout se borne à une simple congestion, à un léger degré d'hyperhémie. D'autres fois, au contraire, il y a une injection abondante des petits vaisseaux. Un exsudat a suinté autour d'eux ; du côté des méninges, on note, en outre, un épaissement parfois considérable. Des adhérences peuvent se produire entre elles et la matière cérébrale, de sorte que si l'on veut essayer de les détacher en les décollant, la substance nerveuse se déchire et suit les membranes. Les circonvolutions sont ramollies et plus ou moins aplaties.

De plus, on constate une augmentation du liquide céphalo-rachidien. Ce liquide est, en général, pâle, mais quelquefois aussi trouble ou puriforme. Si on le centrifuge, l'examen microscopique y décèle de nombreux monoculéaires et des trypanosomes, mais en assez petite quantité, moindre que dans le sang. Les ventricules sont dilatés.

Près des sillons qui se trouvent entre les circonvolutions, et surtout le long des vaisseaux, on voit qu'il y a une infil-

tration de mononucléaires dans le tissu nerveux du cerveau, de la protubérance, du bulbe et de la moelle.

Les autres organes sont susceptibles de présenter des altérations variées.

Le cœur est souvent petit et mou, il montre quelquefois des lésions d'endocardite.

Les poumons sont en général congestionnés, hyperhémisés, les vaisseaux sont dilatés et les alvéoles, surtout ceux des bases, contiennent un exsudat où l'on peut déceler la présence de microbes variés, qui font songer à des infections secondaires.

Les séreuses, elles aussi, sont atteintes. Le péricarde peut être le siège d'un épanchement dans lequel l'examen microscopique à l'aide des procédés habituels montre la présence des trypanosomes.

La plèvre aussi peut contenir du liquide, et le péritoine peut être le siège d'ascite.

Ces lésions des organes peuvent être le fait d'affections intercurrentes.

Ce qui paraît être plus spécial à la maladie qui nous occupe, c'est d'abord l'augmentation de volume des ganglions lymphatiques qui peuvent former des masses énormes. Si l'on ponctionne la lymphe qu'ils contiennent, on peut y montrer presque constamment de nombreux parasites. D'après certains auteurs, cet examen serait beaucoup plus souvent positif que celui du sang ou du liquide céphalo-rachidien.

Le foie est gros et pigmenté.

La rate peut être énorme, et cela tient peut-être au rôle que MM. Rodet et Vallet lui ont assigné dans la défense de l'organisme contre l'infection des trypanosomes.

Les intestins sont congestionnés. On peut y observer des ankylostomes et des ascarides lombricoïdes.

Les reins, en général, sont sains.

La glande thyroïde serait dégénérée et sa fonction troublée (Lorand).

Le sang présente une diminution considérable des globules rouges.

Ces lésions que nous venons de décrire semblent suffisantes pour expliquer les symptômes que l'on constate au cours de l'affection. Celles du système nerveux expliquent bien la somnolence, le tremblement, les crises, etc. Celles des divers organes expliquent les troubles que l'on observe dans les diverses formes cliniques et au cours des complications.

Lorand, de Carlsbad, explique les symptômes de la maladie, par une dégénérescence de la glande thyroïde. Pour étayer sa théorie, il se base sur ce fait que, dans les cas d'insuffisance thyroïdienne on constate avant tout de la somnolence, tandis que dans l'hyperthyroïdie (maladie de Basedow), on voit surtout de l'insomnie.

En outre, l'auteur a eu un succès relatif chez un malade du sommeil qu'il a traité par l'extrait thyroïdien. « Le sommeil, ajoute-t-il, appartient à ces fonctions que nous plaçons dans l'écorce cérébrale, d'après nos connaissances actuelles de physiologie ; ainsi, l'intelligence, la faculté d'imagination, la mémoire, la volonté, etc., toutes les fonctions sont troublées en cas d'altération de la thyroïde, et quant au sommeil, il ne peut être douteux que son fonctionnement régulier est influencé par la thyroïde, de même que les autres fonctions de l'écorce cérébrale. Ce sont surtout ces fonctions qui sont altérées dans la maladie du sommeil. Il y a donc lieu d'attribuer la maladie du sommeil à la dégénérescence de la thyroïde, suite de l'action des toxines des trypanosomes sur cet organe. »

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC. — PRONOSTIC

Deux cas peuvent se présenter : ou bien on observe la trypanosomiase dans un pays où elle est endémique et alors le diagnostic est en général facile, ou bien on a affaire à un cas isolé, se présentant soudain dans un pays indemne jusque-là, et alors le diagnostic peut être hérissé de grandes difficultés. La somnolence, précédée de fièvres rémittentes réfractaires à la quinine, l'engorgement ganglionnaire, les troubles oculaires, les œdèmes, les éruptions plus ou moins prurigineuses, doivent faire porter le diagnostic. Mais la difficulté proviendra, dans la plupart des cas, de ce que le médecin ne songera pas à l'affection. En second lieu, si celle-ci affecte une des formes frustes dont nous venons de parler, si elle se complique d'une maladie intercurrente, les symptômes de la maladie surajoutée pourront égarer le diagnostic.

C'est avec le paludisme que la maladie du sommeil est le plus volontiers confondue. On l'éliminera en songeant que les accès sont intermittents, que la fièvre cède à la quinine, et qu'elle a son maximum le matin plutôt que le soir ; enfin, l'examen du sang révélera la présence de nombreux hématozoaires.

La syphilis présente beaucoup d'analogies avec la maladie du sommeil. On la rejettera par l'examen direct du malade,

qui ne montrera aucune cicatrice de chancre, dont les éruptions cutanées seront plus larges que celles de la syphilis, dont les céphalées seront aussi bien diurnes que nocturnes. Enfin, l'examen microscopique ne montrera pas le *Trepodema* de Shaudinn.

Le tremblement pourra faire penser à la sclérose en plaques, ou à la paralysie générale ; l'incoordination et le signe de Romberg au tabes ; l'incontinence d'urine et de fèces, l'état de torpeur au gâtisme. Le coma, s'accompagnant du rythme respiratoire de Cheyne-Stokes pourra en imposer pour le coma urémique. Enfin, un diagnostic qui sera parfois difficile sera celui qu'il faudra faire avec le goître exophtalmique. Cette maladie, en effet, s'accompagne, comme la maladie du sommeil, de tachycardie, de tremblement, de troubles de l'intelligence et de la mémoire, de saillie des globes oculaires. Mais dans ce cas, l'insomnie remplace en général la somnolence.

Le sommeil peut encore être pris pour le sommeil hystérique.

Les tumeurs cérébrales, les méningites, pourront donner lieu à une symptomatologie un peu analogue.

Mais dans tous ces cas, il suffira de rechercher les signes propres à chacune de ces affections pour se rendre compte de leur absence. Pour peu alors que l'on soupçonne que le malade a vécu autrefois dans un pays à tsé-tsé, il faudra penser à la trypanosomiase et en rechercher les divers symptômes. Si le doute subsiste, il faudra avoir recours au laboratoire pour examiner le sang, le liquide céphalo-rachidien, mais surtout la lymphe des ganglions pour y déceler le parasite. On fera aussi l'épreuve de l'auto-agglutination ; on pourra même, si ces procédés ne suffisent pas, inoculer les liquides de l'organisme supposé infecté à des animaux, pour voir chez eux évoluer la maladie.

PRONOSTIC. — Le pronostic de la maladie du sommeil était jadis extrêmement sévère, car la thérapeutique était désarmée. Les auteurs la considéraient comme toujours mortelle. Actuellement, il n'en est pas ainsi, et à la condition que les malades soient traités d'une manière opportune, beaucoup guérissent ou du moins évitent les accidents et les complications. Le traitement doit être continué après que la recherche des trypanosomes a été négative dans les divers liquides où on le trouve habituellement, et il doit être recommencé, dans la suite, à différentes reprises.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

I. — TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE.

Le traitement de la maladie du sommeil doit être avant tout un traitement prophylactique. Il découle de l'étiologie même et peut être calqué, dans une certaine mesure, sur celui du paludisme. Il faut engager la lutte d'abord contre l'agent infectieux, le trypanosome, ensuite contre les intermédiaires qui le véhiculent, mouche tsé-tsé et animaux sur lesquels celle-ci se contamine. Enfin, il faut prendre des mesures énergiques contre les malades eux-mêmes et mettre les hommes sains à l'abri de la contagion.

Lutte contre le trypanosome. — Peut-on avec efficacité s'attaquer à cet agent ? Cela nous paraît bien difficile. Un médicament vraiment spécifique contre lui, analogue à la quinine dans la malaria, est encore à trouver. Un seul, l'atoxyl, permet d'espérer la guérison. C'est pourquoi il faudra systématiquement soumettre à un traitement approprié tout individu suspect de receler des trypanosomes. Cela sera d'autant plus difficile, que, pour donner des résultats sérieux, le traitement doit être institué de bonne heure. Or, nous savons combien le diagnostic de l'affection est délicat

au début, et de plus, combien il est fréquent que celle-ci évolue pendant longtemps avec une latence absolue, les malades pouvant ne présenter de symptômes cliniques que longtemps après qu'ils ont des parasites dans leur sang.

Lutte contre les animaux vecteurs de trypanosomes. — Il paraît plus commode de s'attaquer à l'agent propagateur du trypanosome, à la mouche tsé-tsé. Nous avons dit, en traitant l'étiologie, qu'elle vivait dans des milieux humides et boisés. Il faudra donc pratiquer autant que possible l'assèchement des marais malsains, supprimer les bois et abattre les arbres qui sont trop près des agglomérations. Ce sont là, évidemment, des mesures énergiques et qui seront peut-être coûteuses, mais elles ont été tentées dans l'Afrique allemande, et Koch croit que le prix de vente de ces bois pour divers usages, notamment pour chauffer les bateaux à vapeur, couvrirait les frais en grande partie sinon en totalité. Il est bon de se souvenir, en outre, que la nature a donné à la mouche des ennemis. Il est des insectes, en effet, qui sont destructeurs de glossines, par exemple les insectes enthomophages, parmi lesquels sont les Hyménoptères et les Diptères chasseurs. Il faudrait donc favoriser, par des moyens qui sont encore à étudier, quelles sont les meilleures conditions de reproduction et de pullulation de ceux-ci. Ce serait là certainement une des meilleures armes que nous puissions opposer à la propagation de la maladie.

En tout cas, en attendant, il faut déclarer une guerre sans merci à tous les animaux qui portent dans leur organisme des trypanosomes. Parmi ceux-ci, nous devons placer au premier rang les bêtes sauvages qui peuplent les forêts des régions contaminées : les buffles, les antilopes, mais par-dessus tout, ainsi que l'a montré Koch, les crocodiles. La destruction de ceux-ci est relativement aisée. Si on ne peut les

exterminer complètement, on peut, du moins, en diminuer notablement le nombre. Ils ont, en effet, l'habitude de déposer leurs œufs toujours au même endroit. Leurs nids sont fixes et les emplacements en sont bien connus des indigènes pêcheurs qui vivent au bord des cours d'eau. On pourrait instituer des primes qui seraient attribuées par les autorités à tous ceux qui par un moyen quelconque auraient détruit des œufs de crocodile. On arriverait ainsi à se débarrasser assez facilement de ces hôtes dangereux, et de la sorte on supprimerait en même temps un des moyens d'existence les plus indispensables aux glossines.

Lorsque ce seront les hommes malades qui contamineront les mouches, comme c'est le cas pour certains pays où l'infection a été portée par les indigènes qui étaient allés dans des contrées où elle existait déjà, il faudra isoler rigoureusement les malades et les traiter énergiquement. Il ne faudra permettre sous aucun prétexte le renouvellement de cette coutume barbare des indigènes, qui consiste à chasser, de peur de la contagion, les malheureux atteints de la maladie et à les perdre dans la brousse. Là, ceux-ci ne tardent pas à mourir d'inanition ou d'une affection intercurrente, mais non sans avoir été piqués par de nombreuses mouches qui s'infestent en suçant leur sang, et qui communiquent aux hommes sains le mal qu'ils avaient voulu éviter. Ils trouvent ainsi leur châtimement dans leur inhumanité même.

De plus, les nègres ont quelquefois une certaine aversion pour le traitement par les piqûres. Ils le trouvent trop long, ou trop ennuyeux, ou bien, constatant, dans des cas nombreux, aussitôt après les premières injections, une amélioration marquée de leur état de santé, ils l'interrompent pour ne le reprendre que plus tard, lorsque les accidents se montreront de nouveau avec intensité. Dans ces conditions, ils deviennent nécessairement des foyers de contamination pour

les mouches. Il faudra donc créer des hôpitaux destinés à recevoir les malades. Ces hôpitaux devront être en nombre suffisant et exister partout où la maladie fait son apparition. A la tête de ces stations, on pourra mettre, comme le conseille Koch, un médecin en chef assisté d'un ou deux aides lesquels pourront, à leur tour, devenir plus tard directeurs d'hôpitaux. De cette façon on formerait un véritable corps de santé spécial, bien éduqué, et qui fournirait, selon les circonstances, les médecins qui seraient utiles. Il sera bon aussi, d'obliger les malades à se faire traiter, et de leur montrer la nécessité du traitement.

Prévention de la maladie chez les individus sains. — Enfin, en attendant l'exécution de ces mesures qui demanderont évidemment beaucoup de temps et de nombreux crédits, il faudra mettre les hommes sains à l'abri de l'infection et pour cela, la première chose à faire sera de les empêcher d'aller se contaminer dans les régions où la maladie fait des ravages. Il faudra ne permettre de rapports et d'échanges commerciaux qu'entre les populations atteintes ou qu'entre les populations indemnes, ainsi que le préconise le docteur Brumpt. De cette façon, les glossines de la région saine ne s'infesteront pas en se nourrissant sur des malades.

En outre, on pourra, lorsque les conditions seront favorables, déplacer certains villages et les transporter loin des bois et des cours d'eau, dans des endroits où il n'y a pas de glossines. Mais ce moyen sera surtout pratique pour les villages où la population est peu nombreuse. Un essai a été tenté à ce point de vue à Loango. L'expérience est en cours.

A côté de ces mesures d'ordre général, il y a aussi des mesures individuelles que chacun devrait observer, mais qui, nous le reconnaissons, sont difficiles à mettre en pratique. Il faudra placer aux fenêtres des habitations des grillages

serrés analogues à ceux qui sont d'un usage courant dans les pays à malaria. On ne devra sortir que le soir après le coucher du soleil, moment où la tsé-tsé n'est plus dangereuse. Les parties du corps, ordinairement exposées aux piquûres, seront recouvertes d'étoffes fines : gants aux mains, masque au visage, etc.

La plupart de ces mesures ont déjà reçu, avec plus ou moins de succès, un commencement d'application. La Commission internationale de la maladie du sommeil, réunie à Londres au mois de juin 1907, a rédigé un programme de mesures à prendre. Elle a demandé, entre autres choses, « la » communication réciproque entre les médecins et les auto- » rités stationnées aux frontières, de tous les renseigne- » ments destinés à favoriser la lutte contre l'envahissement » de la maladie, comme cela se pratique pour l'Etat du » Congo et la Rhodésie ; et la communication, par les Admi- » nistrations, des résultats des mesures prises sur son terri- » toire, pour que chaque pays puisse en tirer profit. »

II. — TRAITEMENT CURATIF

Jusqu'à ces dernières années, la thérapeutique de la maladie du sommeil avait été purement symptomatique. On combattait l'anémie par les sels de fer, la fièvre par les sels de quinine, l'amaigrissement par le cacodylate de soude.

L'acide arsénieux était couramment employé dans le traitement des trypanosomiasés animales, et Laveran, après de nombreuses expériences de laboratoire, le préconisa contre la trypanosomiasé humaine. Il proposa d'y associer le *Trypanroth*. Brumpt et Wurtz, tout en étant partisans du premier de ces médicaments, rejettent le second qui ne leur a donné que des insuccès chez le singe. Malheureusement,

l'acide arsénieux est très toxique, même à faible dose (0,001 mgr. pour 600 gr. d'animal).

Il semble que l'acide arsénieux, de même que les sels qui en dérivent, arséniate de soude ou de potasse, fasse disparaître pendant quelques jours les trypanosomes du sang. Si l'on exagère les doses, on peut, en saupoudrant les aliments de 25 à 30 milligrammes d'acide par jour, deux ou trois fois par semaine, procurer au sujet une accoutumance qui lui permet de supporter 200 à 300 milligrammes. Mais, même ces quantités formidables de médicament, si elles semblent pouvoir arriver à entraver la marche de la maladie prise au début, sont impuissantes à la période d'état et, à plus forte raison, à la période terminale.

Mesnil et Nicolle ont essayé de traiter la maladie par les couleurs de benzidine, en particulier par la couleur *dichlorobenzidine* + *acide H*, qui leur a donné les meilleurs résultats dans les cas de Surra, de Nagana et de mal de Cadeiras.

Chez les rats, on peut obtenir une certaine survie par le vert de *Malachite*. Mais cette substance, très dangereuse, doit être rejetée.

Un auteur allemand, Mense, a proposé d'utiliser l'*électrothérapie*. Ce traitement paraît logique pour trois raisons :

1° Les rayons Röntgen ont une action très nette sur l'évolution des spermatozoïdes (de nombreux ouvriers travaillant aux rayons X ont été atteints d'azoospermie totale). Or, le trypanosome et les spirochètes présentent avec les spermatozoïdes des rapports étroits dans leur développement. Il se peut donc que l'action nuisible des rayons Röntgen sur ces derniers se retrouve sur les premiers.

2° Dans la leucémie, l'électrothérapie donne de bons résultats. Pourquoi n'aurait-elle pas aussi une action efficace dans la maladie du sommeil, qui s'accompagne d'une leucocytose assez intense ?

3° Enfin, il ne serait pas impossible d'atteindre les trypanosomes par les rayons X, tant qu'ils se trouvent dans les vaisseaux périphériques et dans les glandes lymphatiques sous-cutanées.

La *sérothérapie* n'a point donné de résultats à Laveran qui a cependant constaté que le sérum humain a une action bactéricide vis-à-vis du Nagana. A la rigueur, pourrait-on peut-être combattre la maladie du sommeil chez l'homme par du sérum de cynocéphale réfractaire, mais il en faudrait de telles quantités que ce procédé ne peut rentrer dans la pratique. Koch et Shilling ayant fait subir à un virus des passages chez des animaux tels que des chiens ou des rats, ont essayé ainsi de créer l'immunité pour d'autres animaux. Mais ce procédé ne réussit à atténuer la virulence que fort peu et il ne peut servir qu'à la propagation de l'affection, tous ces animaux créant des foyers sur lesquels les mouches viennent s'infecter comme sur les animaux sauvages qui sont les hôtes habituels des parasites.

Nous devons signaler encore que Lorand de Carlsbad a eu un succès relatif en faisant ingérer à son malade de l'*extrait de corps thyroïde*.

Tous ces procédés ont été employés jusqu'au jour où Thomas de Liverpool introduisit l'*atoxyl* dans la thérapeutique de la Trypanosomiase. Il semble que ce médicament soit un véritable spécifique pour le trypanosome, comme la quinine l'est pour l'hématozoaire du paludisme. Aucun autre ne donne de résultats comparables. Le professeur Koch a, en particulier, expérimenté diverses substances chimiques : l'acide arsénieux, le trypanroth, la dichlorobenzidine de Fr. Brayer, la dichlorobenzidine + acide H, qu'il appelle « Afridolblau » et l'« Afridolviolet », la pararosaniline et la parafuchsine acétique. Ces diverses préparations n'ont point

donné de résultats suffisants pour être conservées. Mais il en va tout autrement de l'Atoxyl.

Traitement par l'Atoxyl. — Au point de vue chimique, l'Atoxyl est l'anilarsinate de soude. Il renferme 37,69 p. 1.000 d'arsenic et il est 40 fois moins toxique que son poids d'arsenic. Il a été expérimenté chez les animaux, notamment à l'Institut Pasteur, par MM. Mesnil, Nicolle et Aubert, qui l'associent à la couleur Ph. Les expériences que ces auteurs ont faites chez les rats et les singes avec ces deux médicaments associés ou employés alternativement, leur ont montré que les rats infectés de trypanosomes peuvent être gardés fort longtemps lorsqu'ils sont ainsi traités, et que les rechutes se produisent à intervalles beaucoup plus longs. La maladie semble sous leur influence se transformer en véritable maladie chronique. Chez les singes, il en est de même.

Déjà, quand parut le mémoire de ces auteurs, au début de 1907, des tentatives de traitement de la maladie par l'atoxyl avaient été faites chez l'homme. Ayres-Kopke (de Lisbonne), au Congrès de cette ville, en 1906, avait donné le résultat de 10 observations de noirs ainsi traités. Broden et Rodhain avaient aussi traité trois blancs.

Koch, au cours de la mission qu'il a dirigée en Afrique, a eu l'occasion d'expérimenter le médicament sur une vaste échelle chez les nègres du lac Victoria. Il a constaté qu'après une seule injection de 0 gr. 50 d'atoxyl, les trypanosomes disparaissaient du sang, mais ils reparaissaient peu après, une fois même, après cinq jours seulement. En faisant deux injections de la même dose, pendant deux jours de suite, les trypanosomes ne se montraient que beaucoup plus tard. Ayant essayé alors, pour hâter le traitement, de donner un gramme d'atoxyl avec des intervalles de 7 à 10 jours, il constata que des phénomènes oculaires, pouvant aller jusqu'à la

cécité absolue et permanente se produisaient. C'est pourquoi il fut obligé de revenir aux injections de 0 gr. 50, mais plus souvent renouvelées. De la sorte, il n'observa jamais plus d'accidents.

Le traitement par injections sous-cutanées étant en général mal toléré par les indigènes, il essaya le traitement interne, mais les doses de 0 gr. 50 n'étaient pas assez fortes, et les doses de 1 gramme produisaient des phénomènes d'intoxication analogues à ceux que produisent les injections. Il fut donc obligé de retourner à celles-ci.

Le traitement donne des effets d'autant plus nets qu'il est conduit d'une façon plus régulière et plus prolongée. Sous son influence, les phénomènes régressent, les ganglions disparaissent et les parasites ne sont plus mis en évidence par l'examen microscopique. Ce résultat se produit chez les malades peu gravement atteints, au bout de 4 à 6 mois de traitement. Quant aux malades graves, le traitement doit être continué pendant beaucoup plus longtemps pour prévenir les rechutes. Sur 1633 malades, 131 sont morts dans l'espace de 10 mois, soit 8 0/0. Mais si l'on considère que sur ces 1633 individus, il y avait beaucoup de cas bénins, la proportion doit changer. Et, en effet, sur 374 malades graves, la mortalité fut de 78, soit de 20 à 22 0/0. Si, d'autre part, on retranche de ceux-ci, ceux qui ont été traités irrégulièrement ou qui n'ont reçu qu'une ou deux injections d'atoxyl, et qui, par conséquent, ne sauraient entrer dans la statistique, on trouve une mortalité moins forte de moitié. Si l'on remarque, en outre, qu'avant l'introduction de l'atoxyl dans la thérapeutique de l'affection, celle-ci était toujours mortelle, on voit combien favorables sont ces résultats.

Contrairement à la remarque d'Ehrlich, il ne semble pas que les Trypanosomes puissent acquérir un certain degré d'immunité à l'égard de l'atoxyl. En effet, au cours du traite-

ment, malgré des examens de sang souvent répétés, on n'a jamais pu déceler la présence de trypanosomes. Lorsque ceux-ci réapparaissent, c'est toujours après la cessation des injections, pendant un temps plus ou moins long. D'autre part, s'il y avait une accoutumance véritable du parasite au médicament, il est évident que des doses insuffisantes de celui-ci, où que son administration par la voie interne qui est reconnue inefficace, devraient préparer cette accoutumance. Or, il n'en est rien, car si, après ces modes de traitement peu actifs on institue un mode de traitement plus intense, les trypanosomes disparaissent.

D'autres auteurs appliquent le médicament d'une manière un peu différente. Au mois de mars 1907, le docteur Louis Martin, de l'Institut Pasteur, a publié l'observation de cinq blancs traités par l'atoxyl, et qui étaient encore en cours d'expérience au moment où parut le mémoire. Depuis cette époque, les observations se sont multipliées. — On peut employer l'atoxyl de deux façons : soit à hautes doses espacées de plusieurs jours, soit à doses plus faibles, mais souvent répétées.

Le docteur Martin emploie la première de ces méthodes. On opère de la façon suivante : on se sert d'une solution d'atoxyl au 1/10, qui peut se stériliser à l'autoclave. Chaque centimètre cube du liquide contient 0 gr. 10 de médicament. On peut arriver, en forçant chaque jour les doses, à injecter 1 gramme tous les 8 jours. Dans sa pratique, le docteur Martin donne 0 gr. 50 le premier jour ; 1 gramme, 5 jours après ; 1 gr. 50, cinq jours après. Ensuite, il donne 1 gramme tous les 8 jours. Cette dernière dose doit être très voisine de celle qu'il ne faut pas dépasser. Les effets du médicament sont très nets chez l'homme et dès le lendemain de l'injection, les trypanosomes disparaissent du sang, mais y reparaissent bientôt, si on ne renouvelle pas les doses assez rapidement.

Il est bon de donner le médicament tous les 5 jours au début du traitement, puis tous les 8 jours.

Le docteur Martin, à qui nous avons demandé les résultats tardifs de ses observations de malades traités par cette méthode, nous a répondu par les lignes suivantes :

« J'ai actuellement 14 observations de Trypanosomiasés » chez les blancs :

- » Deux sont morts sans traitement ;
- » Douze sont encore vivants et bien portants ;
- » Un a eu des accidents oculaires qui se sont améliorés
- » quand on a cessé l'atoxyl ;
- » Un a eu des accès épileptiformes ;
- » Un a eu deux rechutes.
- » Les autres n'ont pas eu d'accidents et les trypanosomes
- » ont disparu du sang et du liquide céphalo-rachidien. »

Il semble donc que le traitement ait donné des résultats satisfaisants, puisque les 5 malades qui étaient en cours de traitement lors de la publication du mémoire paru dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de mars 1907, tous avaient survécu à la terrible maladie et étaient dans un état satisfaisant en février 1908. En outre, il est bon de remarquer que les deux sujets qui ont succombé à l'infection, n'avaient pas été traités.

Le docteur Hollebecke, médecin de l'Etat indépendant du Congo, emploie la deuxième méthode dont nous avons parlé. Au lieu d'une solution au 1/10, il emploie une solution à 20 0/0 en injections quotidiennes. Il est alors inutile de dépasser 0 gr. 30, même dans les cas les plus avancés. En opérant ainsi à doses faibles, mais fréquentes, on n'observe jamais d'accidents dus à la toxicité du médicament. A peine un des malades sur huit dont les observations ont été publiés, a-t-il présenté quelques troubles consistant en vertiges, éblouissements et nausées, qui ont cédé d'ailleurs quand on a

diminué la dose d'atoxyl. Ce même malade a, en outre, présenté des signes de myélite lombaire, qui a paru à l'auteur devoir être attribuée à la syphilis.

Par cette méthode, le docteur Hollebecke n'a jamais observé de troubles oculaires. Il semble, en outre, qu'en employant des doses faibles et répétées, l'organisme reçoive une imprégnation plus complète et soit plus longtemps maintenu sous la bienfaisante action du médicament. Enfin, l'organisme s'intoxique moins facilement.

On peut cependant objecter que l'absence d'accidents et les succès des doses faibles dans les cas publiés par Hollebecke, tiennent à ce que les malades étaient moins gravement atteints que les autres.

Le docteur Van Campenhout, médecin en chef de la villa coloniale de Watermael, a modifié la méthode et a joint à l'emploi de l'atoxyl celui de la strychnine, qui lui a donné d'excellents résultats comme médicament adjuvant dans 5 cas.

« J'injecte, dit-il, à doses croissantes tous les cinq jours, une solution d'atoxyl à 5 ou 10 0/0 en commençant par 0 gr. 20 pour arriver à 0 gr. 80 si c'est nécessaire ; je continue quelques semaines à cette dernière dose, puis je diminue progressivement pour revenir à la dose initiale.

» Concurrément, j'ai administré la *strychnine* à doses journalières croissantes, en commençant par 0 gr. 005, pour arriver à 0 gr. 017 par jour. J'ai continué la strychnine jusqu'à ce que le phénomène sommeil ait disparu pour cesser alors progressivement en diminuant très rapidement les doses journalières.

» En troisième lieu, j'ai fait administrer aux malades, deux douches froides matin et soir.

» L'association de la strychnine à l'atoxyl est, à mon avis, très utile dans les cas de maladie du sommeil très avancés.

La strychnine n'a probablement aucune action sur l'évolution du trypanosome, mais j'estime que les lésions cérébrales produites par les trypanosomes, abandonnées à elles-mêmes, doivent en se développant et en s'organisant, entraîner la mort par paralysie des centres cardiaque et respiratoire, terminaison fréquente dans la maladie du sommeil. Or, la strychnine a une action manifeste sur les neurones et leurs prolongements, empêchant leur dégénérescence ; cette propriété est utilisée journellement dans le traitement des paralysies. »

Par tous ces faits, on voit que l'atoxyl paraît devoir faire le fondement de la thérapeutique de la maladie du sommeil. Néanmoins, les accidents qu'il est susceptible de provoquer et que la plupart des expérimentateurs ont eu l'occasion de constater (névrite optique, nausées, éblouissements, vertiges, tremblement arsénical, etc.), obligent à l'employer avec une grande prudence. Certains auteurs, pour éviter ces inconvénients, ont songé à l'associer à d'autres substances qui permettent de le donner à dose plus faible, et d'éviter ainsi plus facilement les phénomènes d'intoxication. Dans cet ordre d'idées, Ayres Kopke (de Lisbonne) a eu de bons résultats en associant à l'atoxyl des couleurs et en les injectant dans le liquide cérébro-spinal.

Moore, Nierenstein et Todd ont essayé de traiter des rats atteints de Nagana par des injections d'atoxyl combinées à des injections de *sublimé* à 1 p. 1.000. Ils donnaient 0 gr. 50 de la solution d'atoxyl à 5 p. 100 et 4 jours après, 2 centimètres cubes de la solution de sublimé à 1 p. 1.000. Sur 25 rats ainsi traités, 13 ont survécu. Les témoins traités par l'atoxyl seul sont morts.

Après eux, Laveran et Thiroux, dans une toute récente étude parue dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (25 février

1908), ont publié diverses expériences concernant les points suivants :

- 1° Valeur du traitement mixte par l'atoxyl et les sels de mercure ;
- 2° Valeur curative et préventive de l'acide arsénieux ;
- 3° Traitement mixte par l'atoxyl et le trisulfure d'arsenic ;
- 4° Traitement mixte par l'atoxyl et l'iodure d'arsenic ;
- 5° Traitement mixte par l'atoxyl et l'acide arsénieux.

Les expériences ont été faites sur des cobayes et sur des rats infectés par des T. Evansi, quelquefois par d'autres trypanosomes, et le traitement n'était commencé que lorsque les trypanosomes étaient nombreux ou assez nombreux dans le sang.

Nous ne pouvons entrer dans le détail de ces expériences. Nous nous bornerons donc à en donner les conclusions résumées : l'acide arsénieux, même à haute dose, n'a aucun pouvoir préventif. Ce médicament, de même que les sels de mercure, l'iodure d'arsenic seuls ou combinés à l'atoxyl n'ont donné que des résultats médiocres.

« Le trisulfure d'arsenic employé seul en solution colloïdale (en injections hypodermiques ou par ingestion), ou en ingestion sous forme de pilules, a donné 6 guérisons sur 13 cobayes traités. L'*orpiment*, en pilules (1 à 4 pilules de 0,004 mgr. 5 pour 1 cobaye de 500 grammes en moyenne ; 5 doses à 2 ou 5 jours d'intervalle) a fourni les résultats les plus satisfaisants (2 guérisons sur trois cobayes traitées),

» C'est l'emploi alternatif de l'atoxyl en injections hypodermiques et du trisulfure d'arsenic (solution colloïdale, en injections hypodermiques ou pilules d'*orpiment*), qui a donné la proportion la plus forte de guérisons. Sur 7 cobayes traités par cette méthode, il y a eu 7 guérisons. Il s'agissait

souvent de cobayes qui, traités antérieurement par d'autres méthodes, avaient eu des rechutes, ce qui est une mauvaise condition au point de vue du traitement.

» Les médicaments ont été donnés alternativement à 24 ou 48 heures d'intervalle ; l'atoxyl, à la dose de 0 gr. 02 (5 doses) et l'orpiment à celle de 0 gr. 009 à 0 gr. 018 (5 doses), pour des cobayes de 500 grammes environ.

» L'emploi de l'orpiment par ingestion est préférable à celui de la solution colloïdale de trisulfure d'arsenic en injections hypodermiques, les injections produisant souvent des accidents locaux.

»... Il serait évidemment prématuré de tirer de nos expériences faites sur des cobayes infectés avec des trypanosomes autres que le T. Gambiense, des conclusions en ce qui concerne le traitement de la trypanosomiasse humaine ; mais étant donné que le traitement mixte par l'atoxyl et l'orpiment nous a permis d'obtenir 7 fois sur 7 la guérison de cobayes infectés, nous pensons qu'il y aura lieu de poursuivre les recherches dans cette voie. C'est, croyons-nous, sur l'homme lui-même, sur les malades atteints de trypanosomiasse, que la nouvelle méthode devra être expérimentée. L'emploi de l'atoxyl combiné à celui de l'orpiment ne présente pas de difficulté, et il sera moins dangereux que celui de l'atoxyl seul, s'il permet d'obtenir la guérison sans employer des doses très fortes et souvent répétées de ce médicament.

» Il faudra rechercher jusqu'à quelle dose on peut prescrire sans inconvénients, l'orpiment. Les arsenicophages de Styrie, commencent, dit-on, par des doses de 0,02 à 0,03 centigrammes, et ils arrivent à ingérer jusqu'à 20 et 25 centigrammes d'orpiment. D'après nos recherches, l'accoutumance aux arsénicaux est rapide, au moins chez le cobaye. A un homme adulte, nous pensons qu'on pourrait donner d'abord 3 centigrammes d'orpiment (en pilules) et arriver assez rapidement à faire ingérer 10 à 15 centigrammes. »

CONCLUSIONS

I. — L'agent spécifique de la maladie du sommeil est le trypanosoma gambiense.

II. — Il est en général inoculé à l'individu sain par la piqûre de la mouche tsé-tsé (*glossina palpalis*) qui s'infecte sur des animaux sauvages réfractaires à la maladie.

III. — Parfois la maladie reconnaît comme origine les rapports sexuels ou d'autres facteurs qui ne sont pas encore nettement élucidés.

IV. — Anatomiquement l'affection se caractérise par des lésions de méningo-encéphalite diffuse.

V. — Le diagnostic de l'affection devra être précoce et pour cela, il sera utile de pratiquer tous les examens de laboratoire possibles, surtout dans la lymphe des ganglions.

VI. — Le traitement doit être prophylactique et viser à la destruction des mouches et des bêtes sauvages, en même temps que l'isolement des malades dans des hôpitaux appropriés et réservés à eux seuls.

VII. — Le traitement curatif doit avoir pour base l'atoxyl en attendant qu'un médicament plus efficace vienne le supplanter.

BIBLIOGRAPHIE

- ABLART. — Arch. méd. nav., déc. 1883.
- ACOLOQUE. — The sleeping sickness. Scient. Ann. supp. New-York 1907.
- ADAMS. — Account of tour of Mr Speke and Dr Adams in northern Unjoro and on the Victoria Nili. — Roy. soc. Rép. sleep. sick. com. London 1907.
- AUBRY. — La maladie du sommeil. Gazette médicale de Nantes 1906.
- AUSTEN (E.-E.). — A monograph of the tsé-tsé flies. London 1903.
- BAKER. — Brit. med. Journ. mai 1903.
- BETTENCOURT, KOPKE, GOMEZ DE REZENDE, CORREIA MENDÈS. — Note on the etiology of the sleeping sickness. Lancet, mai 1903.
- BETTENCOURT, KOPKE, GOMEZ DE REZENDE, CORREIA MENDÈS. — La maladie du sommeil. Rapport présenté au ministère de la marine et des colonies par la mission portugaise. Lisbonne 1903.
- BETTENCOURT, CORREIA MENDÈS, CORREIA PINTO, J. GOMEZ DE REZENDE. — Doença do somno. Lisbonne 1901.
- BEUTMANN et GÜNTHER. — Beihefte zum Archiv. für Schiffs- und Tropen-Hygien. juillet 1907.
- BLANCHARD (R.). — Bulletin acad. méd. mars 1903.
- — — — — octobre 1903.
- — — — — Arch. gén. de méd. décembre 1903.
- — — — — La conférence internationale sur la maladie du sommeil. Semaine médicale. Paris, juillet 1907.
- BOIGEY (M.). — La Trypanose ou maladie à trypanosomes. — Rev. scientif. mai 1903.
- BOMBARDA. — Doença do somno. A. méd. cont., déc. 1900.

- BOMBARDA. — Arch. f. Schiff's und Tropen Hygien 1901.
- BOUVIER et GIARD. — Instructions données à la mission d'Etudes française qui se rend au Congo en vue d'étudier la maladie du sommeil. Annales d'Hygiène et de médecine coloniale. Paris 1907, p 94.
- BRADFORD. — A case of sleeping sickness. Clin. jour. Londres 1906.
- BRAULT. — Note sur l'Histoire de l'Etiologie de la maladie du sommeil. James Haarlem, 1907.
- BRAULT et LAPIN. — Note sur l'étiologie et la pathologie du sommeil. Arch. de parasitologie. nov. 1898.
- BREINL (A.). — The life cycle of the parasite of sleeping sickness. — Lancet, Londres 1907.
- British medical Journal. — Discussion on trypanosomiasis. 19 septembre 1903.
- Tse-tse flies and trypanosomiasis. 19 sept. 1903.
 - Trypanosomiasis and sleeping sickness. 17 oct. 1903.
 - Sleeping sickness. 14 nov. 1903.
 - The etiology of sleep. sickn. 21 nov. 1903.
 - The etiology, pathology and symptoms of sleeping sickness. 28 novembre 1903.
- BRODEN (A.). — La maladie du sommeil. Bull. ac. roy. de méd. de Belgique. 26 octobre 1901.
- La maladie du sommeil. Arch. f. Schiff's und Tropen Hygien 1903, p. 96.
 - Les infections à trypanosomes au Congo chez l'homme et les animaux. — Bulletin de la Société d'Etudes coloniales, février 1904.
 - Trypanosomiasis et maladie de sommeil, ibid. 1904.
 - Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen ibid. 1905.
 - Bulletin de l'acad. roy. de méd. de Belgique. Rap. de Firket. 30 déc. 1905.
- BRODEN et RODHAIN (J.). — Le traitement de la trypanosomiasis humaine (maladie du sommeil). — Arch. f. Schiff's-u-Tropen-Hygien 1906, p. 693.
- BRUCE (D.). — Trypanosoma in sleeping sickness. — Brit. med. jour. 23 mai 1903.

BRUCE (D.). — Preliminary report on tse-tse Fly disease on Nagana in Zululand, -déc. 1905.

— Sleeping sickness in Uganda. — Notices Proc. roy. Inst. Gr. Britt. 1902-1904. Londres 1906.

— Appendice au 4^e rapport sur la maladie de la mouche tse-tse ou Nagana dans le Zouloulund. Londres 1903.

BRUCE AND NABARRO. — Reports of the sleeping sickness commission Royal Society, t. I et IV.

BRUMPT (E.). — Maladie du sommeil et mouche tse-tse. C. rendu. Soc. de Biol., 27 juin 1903.

— Du rôle des mouches tsé-tsé en pathologie exotique. *Ibid.*, 28 novembre 1903.

— Maladie du sommeil expérimentale chez le singe. *Ibid.*, 28 novembre 1903.

— Sur une nouvelle espèce de mouche tse-tse, *Glossina Decorsei*, provenant de l'Afrique centrale. *Ibid.*, 16 avril 1904.

— A propos de la *Glossina Decorsei*, Brumpt. *Ibid.*, 19 novembre 1904.

— La maladie du sommeil. Presse médicale, 1906, p. 357.

— *Ibid.* 21 octobre 1905. Réponse à Laveran.

BRUMPT et WURTZ. — Agglutination du trypanosoma, Castellani Kruse, parasite de la maladie du sommeil. — C. R. Soc. biologie, 5 décembre 1903.

— Maladie du sommeil expérimentale chez les singes d'Asie et d'Afrique. *Ibid.*, 26 mars 1904.

— Maladie du sommeil expérimentale chez les singes d'Amérique, les makis de Madagascar, le chien et le porc. *Ibid.*, 26 mars 1904

— Maladie du sommeil expérimentale chez les souris, rats, cobayes, lapins, marmottes, hérissons. *Ibid.*, 26 mars 1904.

— Essai de traitement de la maladie du sommeil expérimentale (note préliminaire). *Ibid.*, 7 mai 1904.

— Note sur le traitement de la maladie expérimentale par l'acide arsénieux et le trypanroth. *Ibid.*, 1^{er} juillet 1907.

CAGIGAL ET LEPIERRE. — A Doença do somno, 20 octobre et 1^{er} novembre 1897.

CALMETTE. — Arch. de méd. nav. Novembre 1898, p. 321.

CAMPENHOUT (Van). — Léthargie d'Afrique. Journ. méd. de Bruxelles, 1900, p. 509.

— La léthargie d'Afrique. Compte rendu du XIII^e congrès intern. de méd. de Paris (sect. méd. colon.), 1900, p. 77.

— Rapport sur la prophylaxie de la maladie du sommeil. XIII^e congrès intern. d'hygiène et de démographie. Bruxelles, 1903.

— Traitement de la maladie du sommeil à la dernière période. Journ. méd. de Bruxelles, 1907, p. 144.

— Traitement de la maladie du sommeil à la dernière période. Bulletin Ac. roy. de méd. de Belgique. Bruxelles, 1907, p. 93. Rapport de Firket.

CAMPENHOUT (Van) et DRYEPONDT. — Léthargie d'Afrique. Société d'études coloniales, 1901, p. 141.

CASTELLANI. — Trypanosoma in sleeping sickness. Brit. med. journ., 18 mai 1903.

— Researches on the etiology of sleeping sickness. Journ. of tropen med. 1^{er} juin 1903.

— Le parasite de la maladie du sommeil. Revue scientifique, 13 juin 1903.

— Clinica medica, 21 oct. 1903.

— The etiology of sleeping sickness commission, t. I et II.

CHASSANIOL. — Arch. de méd. nav., t. III, 1863.

CHRISTY. — Royal society. Reports of the sleeping sickness commission, t. II et III.

COMBES (R) et CORDIER. — La maladie du sommeil. Méd. et Hygiène. Bruxelles, 1907, p. 97.

COOK (A -R.). — Sleeping sickness in Uganda Climate. Londres, 1905.

CORPUT (Van den). — Théorie nouvelle de la maladie du sommeil. Journ. des praticiens, 4 janv. 1902.

CORRE. — Recherches sur la maladie du sommeil. Arch. de méd. nav. 1875, p. 292.

— Gaz. méd. de Paris, 1876, n^o 46.

DANGAIX. — Thèse de Paris, 1860.

— Sur l'hypnose ou maladie du sommeil. Mon. des sc. méd. et pharm., 24 août 1861.

— Moniteur des Hôpitaux, 1861, n^o 100.

- DECHAMBRE. — Gazette hebdomadaire, 1861, p. 573.
- DRYEPONDY et CAMPENHOUT (van). — Rapport sur les travaux de laboratoire de Léopoldville en 1900. Bruxelles, 1901.
- DUTTON (J.-E.). — Preliminary note upon a trypanosoma occurring in the blood of man. Thomson Yates, *Laboratory report.*, t. IV. 2^e partie, 1902.
- DUTTON et TODD. — First report of the trypanosomiasis exped. to Senegambia (1902). Liverpool (1903).
- The distribution and spread of sleeping sickness in the Congo Free States, with suggestions on prophylaxis. Liverpool, School. Trop. med., 1906. Mém. XVIII, p. 25.
- DUTTON, TODD et CHRISTY. — Trypanosomiasis expedition to the Congo, 1903-1904.
- FERGUSON. — The sleeping sickness. Brit. med. Journ., 7 février 1901.
- FERRERÍA DE CASTRO. — Cura (?) da doença do somno pelo ataxyl. Med. mod., Porto, 1907.
- FORDE. — Some clinical notes on a European patient in whose blood a trypanosoma was observed. Journ. of. trop. med., 1^{er} sept. 1902.
- FRANÇO et ATHIAS. — C. R. Société de biologie, 15 février 1902.
- GRAGLIA (P.). — L'Atoxyl dans le traitement de la syphilis. Thèse de Montpellier, 1907.
- GRAY et TULLOCK. — Continuation report on sleeping sickness in Uganda. Roy. Soc. Report sleep. sickness com. Londres, 1907.
- GREIG. — Sleeping sickness in Uganda. Glasgow, 1906.
- Summary of report number VI of the sleeping sickness commission of the royal society. J. Roy. Army Med. Corps. Londres, 1905.
- GRIFFON DU BÉLLAY. — Arch. de méd. nav., 1864, t. 1, p. 75.
- GUÉRIN. — La maladie du sommeil. Thèse de Paris, 1869.
- GUIART. — La maladie du sommeil. Bull. des sc. pharm. Nov. 1903, p. 386.
- GUNTHER et Weber. — Un cas de trypanosomiase chez l'homme. Münch. med. Woch, 1904, n^o 24.
- HODGES. — Sleeping sickness and filaria perstans in Bugosa and its neighbourhood, Uganda protectorate. Journ. of. trop. med., 1^{er} oct. 1901, p. 253.

- HODGES. — Report on sleeping sickness in Unjaro and the Nile Valley.
Roy. Soc. rep. sleeping sick. com. Londres, 1907, p. 86.
- HOLLEBECKE. — Traitement de la trypanosomiase par l'Atoxyl.
Notes cliniques et thérapeutiques. Bull. Ac. Roy. de méd.
de Belgique, avril 1907.
- HOLZINGER. — Neurol. cent. Bl., 1^{er} janvier 1899.
- Journal of tropical med. — The sleeping disease, 1902, p. 149-171-185.
- Sleeping sickness. 15 août 1903.
 - Discussion on Trypanosomiasis, 2 nov. 1903.
 - Sleeping sickness, 16 nov. 1903.
- KERMORGANT. — Répartition de la maladie du sommeil dans le gouvernement de l'Afrique occidentale française. Bull. Ac. de méd., 29 déc. 1903.
- Notes sur la maladie du sommeil au Congo ; état approximatif de sa diffusion au mois de juillet 1905. Ann. d'Hyg. et méd. colon. Paris, 1906, p. 126.
- KLEINE et MÖLLERS. — Ein für Tryp. Brucei spezifisches serum und seine Einwirkung auf Tr. gambiense.
- KOCH. — Ueber den bisherigen Verlauf der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit in Ostafrika. Deutsche mediz. Wochensch, 1906, n° 51.
- Bericht des Herrn Gech. Met. Rat Prof. Robert Koch von der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Ibid 1907, n° 36.
 - Schlussbericht über die Taetigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Ibid, 1907, n° 46.
- KUBORN. — La maladie du sommeil. Sem. méd., 6 nov. 1901, p. 366.
- Courte note à propos de la maladie du sommeil. Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique, 22 février 1902.
- KUTSCHER. — Zur africanischen Schlafkrankheit. Berl., Klin. Wochensch, 1907, p. 187.
- Ueber die afrikanische Schlafkrankheit nach den neuesten Mitteilungen R. Kochs. Berl. Klin., Wochensch, 1907.
- LAVERAN. — Compte-rendu de l'Académie des sciences, 1^{er} avril 1902, p. 375.

- LAVERAN. — Action du sérum humain sur quelques trypanosomes pathogènes : action de l'acide arsénieux sur *Tr. gambiense*. C. R. Ac. des sciences, 22 février 1904, p. 450.
- Sur l'agent pathogène de la trypanosomiase humaine. Ibid. 28 mars et 5 avril 1904.
- Ibid. 17 avril 1905.
- Paludisme et trypanosomiase. Traité Brouardel et Gilbert 1905.
- Compte-rendu Société de Biologie, 8 juillet 1905.
- Maladie du sommeil et mouche tse-tse au Congo français. Ibid. 28 oct. 1905.
- Au sujet d'une mission d'études pour la maladie du sommeil. Ac. des sciences 1906, p. 865.
- Rôle de la rate dans les trypanosomiasés. Ibid. 1^{er} juillet 1907.
- LAVERAN et MESNIL. — C. R. Acad. des sc. 15 juillet et 28 oct. 1901.
- Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. Ann. Inst. Pasteur, nov. 1902.
- Trypanosomes et trypanosomiasés, 1904.
- LAVERAN et THIROUX. — Recherches sur le traitement des trypanosomiasés. Ann. de l'Inst. Pasteur, février 1908.
- LEVY-SIRUGNE. — La trypanosomiase ou maladie du sommeil. Gazette des Hôpitaux de Paris 1907, p. 507.
- LORAND. — Congrès de Wiesbaden 1905 Beitrag zur Frage über das Wesen und die Behandlung der afrikanischer Schlafkrankheit.
- Myxœdème et maladie du sommeil. Presse médicale, 6 décembre 1905.
- LORTET. — Maladie du sommeil. Lyon médical 1907, p. 1173.
- LOIR. — The sleeping sickness. Commission in Uganda. Journ. of. trop. med. 1902, p. 374.
- Reports of the sleeping sickness Commission. Royal society, t. II.
- MACKENZIE et MOTT. — A case of negro lethargy. — Trans. of the pathology society of London 1900.
- MAÏA LEITO (DE). — A prophylaxia da doença do somno en Angola. Med. mod. Porto 1907, p. 165.

- MANSON (sir PATRICK). — The sleeping sickness. Brit. med. Journ. 1898, p. 1672.
- Journ. of trop. med., décembre 1898.
 - Maladies des pays chauds. Chap. XVIII, p. 313.
 - Semaine médicale 1903, p. 412.
 - Sleeping sickness and trypanosomiasis in a European ; death ; preliminary note. — Brit. med. Journ., 5 décembre 1903.
 - Journ. of trop. med., nov. 1902 et mai 1903.
- MARCHOUX. — Rôle du pneumocoque dans la pathologie et la pathogénie du sommeil. — Ann. de l'Inst. Pasteur, mars 1899.
- MARSHALL. — Trypanosomiasis or sleeping sickness. — Rev. neurol. et psychiat. Edinb. 1906, p. 112.
- MARTIN (L.). — Maladie du sommeil, cinq nouveaux cas de trypanosomiase chez les blancs ; essais de traitement. — Ann. de l'Inst. Past. Paris 1907, p. 161.
- MARTIN (G.). — Maladie du sommeil ; trypanosomiasés animales et tse-tse dans la Guinée française. — Ann. d'Hyg. et méd. col. Paris 1906, p. 304.
- MARTIN et GUILLAIN. — Un cas de trypanosomiase chez un Européen, la forme médullaire de la maladie du sommeil. Société méd. hôp. Paris, 31 janvier 1908.
- MATTOSE SYLVA. — Doença do somno in Angola. — Arch. méd. contemp. 23 décembre 1900.
- MEYERS. — Trypanosomiase et maladie du sommeil. Arch. méd. belges. Bruxelles 1906.
- MOTT. — The changes in the central nervous systems of two cases of negro lethargy ; sequel to Dr Manson's clinical report. Brit. med. Journ. 16 décembre 1899.
- NEPVEU. — C. R. Soc. Biologie, 24 décembre 1898.
- NICOLAS. — Gaz. heb. de méd. et de chir., octobre 1861, p. 670.
- NIELLY. — Pathologie exotique. Maladie du sommeil, 1881.
- OGLE. — Rev. des sc. méd., t. III, p. 344.
- RAT. — Filariasis and sleeping sickness. Journ. of. trop. med. 1902, p. 385.
- REGIS et GAIDE. — Rapports entre la maladie du sommeil et le myxœdème. Presse méd., 1^{er} oct. 1898, p. 193.

- REY. — Article maladie du sommeil. Dict. Jaccoud, t. XXXIII, p. 228.
- RODET et VALLET. — Propriété trypanolitique du sérum dans le Nagana expérimental. C. R. Ac. des sc., 22 juillet 1907.
- ROUBAUD. — La reproduction et le développement de glossina palpalis. Ac. des sc., 17 février 1908.
- Fixation, multiplication, culture d'attente des trypan. pathogènes dans la trompe des mouches tsé-tsé. C. R. Ac. des sciences, 24 février 1908.
- ROUGET. — Etiologie et pathogénie de la maladie du sommeil. C. R. Soc. de biologie. 4 février 1902.
- Semaine méd., 26 fév. 1902.
- ROUJAS (H.). — La maladie du sommeil. Thèse de Paris, 1904.
- ROUX. — La maladie du sommeil. Le Caducée, 1902, p. 163.
- ROY (Le) DE MÉRICOURT. — Art. Maladie du sommeil. Dict. encycl. des sc. méd., t. IV, p. 286.
- SALVIN-MOORE (J.-E.) et BREINL (A.). — Note on the life cycle of the parasit of sleeping sickness. Lancet. Londres, 1907, p. 1219.
- The citology of the Trypan. (Ann. of. trop. med. à parasit., t. 1, n° 3, 1907, p. 441.
- SAMBON. — Sleeping sickness in the light of the recent knowledge. Journ. of trop. med., 1^{er} juillet 1903.
- SANTELLI. — Arch. méd. nav., t. IX, 1868, p. 311.
- SCHILLING. — Ueber Schlafkrankheit. Therap. Monat, Berlin, 1907.
- SICARD et MOUTIER. — Maladie du sommeil chez un blanc ; résultats bactériol. et histol. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1905, p. 938.
- SPIELMEYER. — Schlafkrankheit und progr. Paralyse. Munch. med. Wochensch, 1907, p. 1065.
- THIROUX. — Sur les propriétés préventives du sérum de deux malades atteints de trypanosomiase humaine (forme maladie du sommeil). C. R. Soc. de Biologie, Paris, 1906.
- THIROUX et D'ANFREVILLE. — La maladie du sommeil au Sénégal, trois cas traités ; guérison probable dans un cas. Ann. d'Hyg. et méd. col. 1907, p. 339.
- THIROUX, D'ANFREVILLE et MARTIN (L.). — La maladie du sommeil au Sénégal. Trois cas traités. Guérison dans un cas. Cinq nouveaux cas de trypan. chez les blancs. Bull. Ac. de méd. (Rap. de Laveran), Paris, 1907, p. 325.

- TODD. — A means of checking the spread of sleeping sickness. *Lancet*, Londres, 1906, p. 6.
- WARRINGTON. — A note on the condition of the central nervous system in a case of African lethargy. *Brit. med. Journ.*, 27 sept. 1902, p. 929.
- WELLMAN. — Sleeping sickness in Angola. *Journ. trop. med.*, Londres, 1905, p. 320.
- WIGINS. — Sleeping sickness in East Africa. *Journ. of trop. med.*, 1902, p. 391.
- WILLEMS. — La maladie du sommeil chez le blanc. *Bull. Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1906, p. 141.
- WINTERBOTTON. — An account of the native Africans in the neighbourhood of Sierra Leone; to which is added an account of the present state of medicine among them. 2 vol. Londres, 1903.
- WURTZ. — La maladie du sommeil. *Semaine méd.*, 23 déc. 1903, p. 413.
- ZIEMANN. — Is sleeping sickness of the negroes an intoxication or an infection. *Journ. of trop. med.*, 1902, p. 315.
- La cause de la maladie du sommeil. *Rev. scient.*, 14 mars 1903.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 4 Avril 1908
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 3 Avril 1908.
Le Doyen
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
